Québec Pharmacie

LA REVUE DE **FORMATION CONTINUE** DU PHARMACIEN

Volume 58 – n° 2
avril - mai 2011

Traitement de la maladie de Parkinson

DE LA MÈRE AU NOURRISSON

TDAH chez la jeune femme enceinte

À VOTRE SERVICE SANS ORDONNANCE

Herpès labial et xérostomie

AVEZ-VOUS ENTENDU PARLER DE...

La palipéridone (Invega)

WWW.**PROFESSION**SANTE.CA

PP 40070230 1200, avenue McGill College, bureau 800, Montréal (QC) H3B 4G7

Dégel du gel

Le soleil se couche doucement sur le lac encore gelé. C'est le début avril. Le petit village de cabanes et de 4 x 4 de pêcheurs sur glace a disparu. C'est encore presque tout blanc, mais ça ne saurait tarder. Il y a des crevasses grisâtres çà et là. En amont, sous le pont, déjà l'eau est libre et sert de piste d'atterrissage aux canards et aux bernaches. Cet après-midi, on a même fait des projets de jardins et de... pétunias, bien sûr.

Pendant ce temps, dans les rues de Montréal, les étudiants sont dans la rue et manifestent contre le dégel... des frais de scolarité. J'avoue que je suis assez en faveur de cette mise à niveau. J'enrage juste en pensant que la décision aurait dû être prise et appliquée depuis bien longtemps. Le sous-financement de nos universités est un mal qui ronge l'éducation depuis trop d'années.

Naïvement, je pensais que cette augmentation aurait un effet instantané sur le budget de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. En fait, l'augmentation annoncée par le gouvernement provincial sera de 350 $ par année. De ce montant, 35 % est retenu pour les bourses et 19 % par la gestion de l'Université de Montréal. Il reste donc pour la Faculté 46 % du montant de l'augmentation, soit 160 $ par étudiant. Au bout de cinq ans, la Faculté aura 625 000 $ de plus. Faramineux !

Mais ce qui m'a littéralement jeté par terre, c'est le calcul tordu effectué présentement (en fait depuis 2007) pour constituer la cagnotte de chaque faculté. Et là, je vous avertis, ça va être aride comme un cours d'analyse pharmaceutique. Les droits de scolarité étant les mêmes pour toutes les disciplines, le ministère de l'Éducation, des Loisirs et des Sports (MELS) octroie un montant d'environ 3330 $ chaque fois qu'un étudiant à temps complet réussit 30 crédits. Ce montant-étalon est alors pondéré selon un savant calcul pour chacune des facultés. La pondération suit la grille du MELS pour les coûts moyens de formation par discipline calculés en 2002 mais appliqués depuis 2007.

Le programme de Lettres a donc une pondération de 1 alors que celui de médecine dentaire bénéficie de la plus haute cote, soit 9. Médecine dentaire reçoit donc 9 fois 3330 $ pour chaque étudiant qui réussit 30 crédits. Les programmes d'audiologie et de réadaptation sont pondérés à 2,3 et la médecine à 4,1. Et nous ? Un tout petit 1,4 !

Plus de 1000 étudiants, 33 professeurs dont 9 chercheurs boursiers, 13 professeurs de clinique, 4 professeurs invités, 15 responsables de formation professionnelle, 12 chargés de cours, plus de 1000 cliniciens associés, 17 cadres, 25 techniciens, un Pharm.D., un baccalauréat en sciences biopharmaceutiques, un diplôme d'études supérieures en développement du médicament, une maîtrise en développement du médicament, une maîtrise en pratique professionnelle, 1000 inscriptions par année au programme de perfectionnement professionnel au cours des 10 dernières années, 150 publications, 60 doctorants, un programme de mise à niveau pour les étudiants étrangers (septembre 2011), le programme d'appoint au Pharm.D. (2012), tout ça pour 1,4 et environ 10 millions de dollars !* Une aubaine ! Je n'ose même pas demander s'il reste assez d'argent pour payer le chauffage du pavillon.

Notre faculté est montrée comme un exemple de gestion. Réussir à développer de nouveaux programmes comme le Pharm.D. et le baccalauréat en sciences biopharmaceutiques dans ce contexte aussi serré financièrement tout en maintenant une qualité élevée d'enseignement et de recherche est un tour de force. Nous avons la chance d'avoir une fondation, des chaires et de généreux donateurs tant organisationnels que particuliers, mais on est loin des traditions de la communauté anglophone à cet égard. Il est clair que cela ne pourra pas durer éternellement. Le doyen et son équipe auront beau réduire les dépenses par des décisions crève-cœur (l'abolition de la compensation des cliniciens associés dans les pharmacies communautaires en est un exemple) ou en étant créatifs (négocier des frais institutionnels obligatoires avec les étudiants dans le but de maintenir la structure des laboratoires avec un ratio étudiants-tuteurs adéquats), d'autres doivent aussi prendre pleinement conscience de la situation. Il faudra bien que le MELS se penche sur cette pondération aberrante et l'ajuste selon de nouveaux critères plus près de la réalité, et ce, rapidement.

Je ne descendrai pas dans la rue pour manifester pour ou contre le gel ou le dégel. Je n'ai ni la prétention ni le pouvoir, à moi toute seule, d'influencer le cours des choses. Mais je crois fermement qu'il est important, comme profession, d'être conscient de ce que vivent nos facultés. Et puis, qui sait... vous avez peut-être, vous, un ou une ministre parmi vos patients...

Hélène

* Données tirées du *Rapport annuel 2009-2010* de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.



Les Éditions Rogers Media

Brian Segal, Président

GROUPE DES PUBLICATIONS D'AFFAIRES ET PROFESSIONNELLES
John Milne, Premier vice-président

Paul Williams, Vice-président, éditions financières, extension de marques et développement de services en ligne

Keith Fulford,Directeur du développement de l'auditoire

Janet Smith, Éditrice exécutive, Groupe Santé

Sandra Parente, Directrice générale de Rogers Connecte, titres d'affaires et professionnels

WEB
David Carmichael, Directeur général des activités en ligne

Tricia Benn, Directrice principale, Études de marché Rogers connecte

ÉVÉNEMENTS
Directeur général, conférences et événements
Stephen T. Dempsey

Pour nous joindre :
Québec Pharmacie, 1200 avenue McGill College, bureau 800, Montréal (Québec) H3B 4G7.
Téléphone : 514 845-5141, Télécopieur : 514 843-2184,
Courriel : quebecpharmacie@rci.rogers.com ou
Christine D'Aoust, adjointe administrative
Tél. : 514 843-2102, christistine.daoust@rci.rogers.com

Abonnement ou changement d'adresse
Pour les pharmaciens
Ordre des pharmaciens du Québec
par courriel : ordrepharm@opq.org
par télécopieur : 514 284-3420
par téléphone : 514 284-9588
Pour les non-pharmaciens
1200, McGill College, bureau 800
Montréal (Québec) H3B 4G7
Francine Beauchamp, coordonnatrice de la diffusion
Tél. : 514 843-2594 • Téléc. : 514 843-2182
francine.beauchamp@rci.rogers.com

Tarifs : Canada : 69 $ par année, 103 $ pour 2 ans, 8 $ l'exemplaire. Tarif de groupe/vrac : 55,20 $ (min. 6 exemplaires). États-Unis et international (abonnement individuel seul.) : 110 $ par année. Taxes en vigueur non comprises.

Dépôt légal : Bibliothèque nationale du Québec, Bibliothèque nationale du Canada ISSN 0826-9874.
Toutes les annonces de produits pharmaceutiques sur ordonnance ont été approuvées par le Conseil consultatif de publicité pharmaceutique.
Envoi de poste – publications, convention n° 40070230.

Québec Pharmacie est imprimé par Imprimeries Transcontinental et est publié 8 fois l'an par Rogers Media.

Vous pouvez consulter notre politique environnementale à :
www.leseditionsrogers.ca/about_rogers/environmental.htm

ROGERS — ROGERS GroupeSanté — CAMP AEMC — PAAB CCPP — AMM

SOMMAIRE

Volume 58 – n° 2 – avril - mai 2011

Vous trouverez les questions de formation continue à la fin de chacun des articles.

Sevrage de la méthadone à la suite de l'instauration d'une prophylaxie postexposition au VIH

Présentation du cas

C.Z. est un jeune homme de 30 ans qui vient à la pharmacie quotidiennement pour son traitement de substitution à la méthadone. Aujourd'hui, il se plaint d'un malaise général, de nausées, de rhinorrhée et de transpiration plus abondante. Vous remarquez dans son dossier qu'il a entamé, il y a 10 jours, une prophylaxie postexposition (PPE) au VIH contenant lamivudine, zidovudine (Combivir[MD]) et lopinavir/ritonavir (Kaletra[MD]).

Texte rédigé par **Natacha Beaulieu**, B. Pharm., M.Sc., Pharmacie Félice Saulnier.

Révision : Sophie Grondin, B. Pharm., M.Sc.

Texte original soumis le 28 décembre 2010.

Texte final remis le 24 janvier 2011.

Discussion

Certaines caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone rendent la gestion des interactions plus complexe. Premièrement, la méthadone est métabolisée au niveau du foie, par l'intermédiaire des cytochromes P450 3A4, 2B6 et 2C19[1,2], ce qui la rend sujette aux interactions en présence de médicaments inhibiteurs ou inducteurs de ces derniers. De plus, la méthadone présente un temps de demi-vie relativement long et l'état d'équilibre n'est généralement atteint qu'après cinq jours d'administration continue[3]. Conséquemment, il peut s'écouler trois à cinq jours avant que l'on puisse percevoir l'effet d'une modification de la dose chez le patient.

La présence d'une interaction pharmacocinétique avec la méthadone peut avoir des conséquences néfastes pour le patient. Il a été reconnu qu'une des principales raisons pour lesquelles un patient se retire du programme de maintien à la méthadone est une mauvaise maîtrise des symptômes de sevrage[4]. Or, des concentrations sous-thérapeutiques secondaires à la présence d'un inducteur enzymatique favorisent l'apparition de symptômes de sevrage, augmentant le risque que le patient consomme des substances illicites ou abandonne son programme de maintien à la méthadone en raison d'un mauvais contrôle du sevrage. Dans le cas d'un inhibiteur enzymatique ajouté à la méthadone, le patient pourrait ressentir des symptômes de surdosage pouvant aller jusqu'à l'intoxication ou le décès.

L'utilisation d'antirétroviraux est malheureusement assez fréquente chez la population dépendante aux opiacés, étant donné que les utilisateurs de drogues intraveineuses sont particulièrement à risque de contracter le VIH. Le taux d'incidence d'infection au VIH observé en 2007 pour la région de Montréal était de 3,3 par 100 personnes-années[5]. Le lopinavir/ritonavir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de la protéase, ces derniers étant reconnus pour être des inhibiteurs du CYP3A4. Ainsi, on pourrait s'attendre à une inhibition du métabolisme de la méthadone et à l'apparition de symptômes de surdosage. Cependant, des rapports de cas et des études semblent montrer le contraire[2,4]. Il semblerait que le lopinavir/ritonavir cause plutôt une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, mais n'entraîne pas nécessairement des symptômes de sevrage chez le patient[2]. Le mécanisme de cette interaction n'est pas complètement élucidé, mais il semblerait qu'une induction des CYP 2C9, 2C19, 2B6 ou d'une voie de glucuronidation soit en cause. Une implication stéréosélective serait également soupçonnée[2,6]. Une référence indique que le métabolisme de la méthadone serait principalement lié au CYP 2B6, ce qui pourrait renforcer l'hypothèse d'une induction enzymatique du lopinavir/ritonavir à ce niveau[7]. Une étude a également montré que l'association lopinavir/ritonavir entraîne une diminution de la concentration plasmatique de méthadone, allant jusqu'à causer des symptômes de sevrage chez 27 % des patients. L'étude rapporte également que la présence de symptômes de sevrage serait associée à l'ampleur de la diminution du creux plasmatique de la méthadone[4]. Il est à noter que ce ne sont pas tous les patients qui ont ressenti des symptômes de

Tableau I
Symptômes de sevrage et de surdosage à la méthadone[3]

Symptômes de sevrage	Symptômes de surdosage
Mydriase, piloérection	Myosis
Rhinorrhée, sudation, larmoiement	Sédation, somnolence
Irritabilité, fatigue	Peau moite et bleuâtre
Anxiété, nervosité, dysphorie	Hypotension
Augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque	Bradycardie
Nausées, vomissements, diarrhées	Hypoventilation jusqu'à dépression respiratoire
Crampes abdominales	Œdème pulmonaire
Douleurs musculaires et osseuses	
Insomnie	
Désir obsédant de consommer	

sevrage. Ainsi, il n'est pas recommandé d'ajuster d'emblée la dose. En effet, cela pourrait occasionner des symptômes de surdosage chez certains patients. Un suivi représente la meilleure option, car il permet de pouvoir identifier des symptômes de sevrage présents et d'ajuster la dose au besoin. Également, lors de l'ajustement de la dose de méthadone, il est recommandé de procéder par paliers de 5 à 15 mg à la fois[3].

Par ailleurs, il est à noter que la prophylaxie postexposition est d'une durée de quatre semaines. Dans ce cas, lors de l'arrêt de la thérapie, le retrait de l'inducteur enzymatique (le lopinavir/ritonavir) entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la méthadone. Cela pourrait causer des symptômes de surdosage. La littérature médicale fait état d'un cas où le patient, prenant de la méthadone, a manifesté une torsade de pointes huit jours suivant l'arrêt du lopinavir/ritonavir. Le mécanisme proposé serait une hausse des concentrations de méthadone à la suite du retrait du lopinavir/ritonavir[2]. Puisque l'effet de l'induction enzymatique peut prendre jusqu'à trois semaines avant de disparaître, il faut assurer un suivi sur une période suffisamment longue et un ajustement de la dose au besoin[1].

Dans un domaine en constant changement tel que celui des antirétroviraux, il est primordial d'utiliser des références spécialisées et mises à jour régulièrement pour vérifier la présence d'interactions. Voici deux sites Internet qui sont régulièrement mis à jour et peuvent être d'une aide précieuse lors de l'analyse d'une pharmacothérapie antirétrovirale :

- www.guidetherapeutiquevih.com
- www.hiv-druginteractions.com.

Il est de notre responsabilité, à nous, pharmaciens, de détecter et d'intervenir afin de gérer ou de prévenir des interactions dans la pharmacothérapie de nos patients. ■

Opinion pharmaceutique

Docteur,

C.Z. s'est présenté ce matin pour prendre sa méthadone et s'est plaint de « malaise général », avec nausées, rhinorrhée et transpiration plus abondante. Ces symptômes peuvent être attribuables à un sevrage de sa méthadone. En effet, le patient a entamé il y a 10 jours une prophylaxie postexposition au VIH (PPE) contenant du Kaletra (lopinavir/ritonavir) et du Combivir (lamivudine/zidovudine). Le ritonavir peut accélérer le métabolisme de la méthadone, grâce à un mécanisme d'induction enzymatique, entraînant une diminution des concentrations plasmatiques. Ainsi, une augmentation de la dose de méthadone de 5 à 15 mg pourrait aider le patient à se sentir mieux et à poursuivre sa PPE. Étant donné que les antirétroviraux sont administrés en PPE, d'une durée de quatre semaines, cette interaction est temporaire et il sera important d'effectuer un suivi étroit des symptômes de surdosage jusqu'à deux à trois semaines suivant l'arrêt de la PPE et de réajuster la dose à la baisse, pour la ramener à la dose antérieure. N'hésitez pas à me contacter pour de plus amples informations. Il me fera un plaisir de discuter avec vous.

En toute collaboration,

La pharmacienne.

S	Le patient se plaint de malaise général, de nausées, de rhinorrhée et de transpiration accrue depuis hier.
O	Le patient prend de la méthadone depuis plusieurs mois à raison de 80 mg tous les jours. Il a entamé il y a quelques jours une prophylaxie postexposition au VIH contenant : lamivudine, zidovudine (Combivir[MD]) 1 co DIE et lopinavir/ritonavir (Kaletra[MD]) 2 co BID.
A	L'ajout d'un inducteur enzymatique peut expliquer l'apparition soudaine des symptômes de sevrage ressentis par le patient. Un ajustement de la dose est alors nécessaire. Il faudra également surveiller les symptômes de surdosage lors de l'arrêt de la PPE et jusqu'à trois semaines après.
P	■ Appel au médecin pour lui suggérer d'augmenter la dose de méthadone, soit de 5 à 15 mg. ■ Opinion pharmaceutique adressée au médecin concernant l'augmentation de la dose et mentionnant le suivi nécessaire lors de l'arrêt de la PPE. ■ Note au dossier ■ Suivi quotidien de la maîtrise des symptômes de sevrage, effectué à la pharmacie (visite quotidienne du patient) à partir du 5e jour après l'augmentation de la dose. Puis, après l'arrêt de la PPE, suivi de l'apparition de symptômes de surdosage de façon régulière (tous les 2 à 3 jours pendant environ deux à trois semaines).

Références

1. **Théberge A, Néron A.** La méthadone et ses principales interactions médicamenteuses. [En ligne. Document consulté le 30 novembre 2010.] www.txsubstitution.info/utilisateur/documents/PDF/Interactions%20avec%20la%20m%C3%A9thadone.pdf
2. **Therrien R.** Infection au VIH – Guide thérapeutique. [En ligne. Page consultée le 30 novembre 2010.] www.guidetherapeutiquevih.com
3. **Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec.** Lignes directrices sur l'utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés. Octobre 2009. [En ligne. Document consulté le 30 novembre 2010.] www.opq.org/fr/media/docs/guides-normes/ld_methadone.pdf
4. **Gruber VA, McCance-Katz EF.** Methadone, Buprenorphine, and Street Drug Interactions with Antiretroviral Medications. Curr HIV/AIDS Rep. 2010; 7: 152-60.
5. **Direction de la santé publique de l'Agence de santé publique de Montréal.** Le volet montréalais du réseau SurvUDI. 2010. [En ligne. Document consulté le 30 novembre.] www.santepub-mtl.qc.ca/Publication/pdfudi/reseausurvudi_2.pdf
6. **Yeh, RF, Gaver VE, Patterson KB, Rezk NL, Baxter-Meheux F, Blake MJ, et coll.** Lopinavir/Ritonavir Induces the Hepatic Activity of Cytochrome P450 Enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 But Inhibits the Hepatic and Intestinal Activity of CYP3A as Measured by a Phenotyping Drug Cocktail in Healthy Volunteers. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome. 2006; 42 (1): 52-60.
7. **Intermed-rx. Therapeutic Advisor.** [En ligne. Page consultée le 14 mars 2011] http://ws-ddi.intermed-rx.ca

QUESTION DE FORMATION CONTINUE

1) Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

A. Les effets d'une modification de la dose de méthadone apparaissent dans les trois à cinq jours suivant le changement.

B. Le lopinavir/ritonavir étant un puissant inhibiteur du CYP3A4, un surdosage de méthadone résulte toujours d'une interaction entre les deux médicaments.

C. En présence d'une interaction entre lopinavir et ritonavir, il est recommandé d'effectuer un suivi des symptômes de sevrage et d'ajuster la dose au besoin.

D. À l'arrêt de la prophylaxie postexposition, un suivi sur une période d'au moins deux à trois semaines est recommandé, ainsi qu'un ajustement de la dose au besoin.

E. En présence d'antirétroviraux, il est primordial d'utiliser des références spécialisées et mises à jour régulièrement pour vérifier la présence d'une interaction avec d'autres médicaments.

Veuillez reporter votre réponse dans le formulaire de la page 66 ▶

Quel est le mode d'emploi du violet de gentiane chez la femme qui allaite ?

La chronique *À vos soins* de février-mars a présenté le cas d'une mère allaitante affligée d'une infection fongique pour laquelle un traitement par le violet de gentiane avait été préalablement tenté, sans succès. Nous souhaitons revenir plus en détail sur ce traitement que plusieurs femmes qui allaitent veulent essayer.

Rédigé par **Nadia Proulx**, B. Pharm., Pharmacie Sonia Guimont.

Texte original soumis le 27 janvier 2011.

Texte final remis le 7 février 2011.

Révision : Elyse Desmeules, B. Pharm., et Geneviève Duperron, B. Pharm.

Tout d'abord, le muguet, ou candidose buccale, est une infection fongique causée par le *Candida*. Il survient fréquemment chez les nourrissons et se présente sous forme de lésions buccales. Lorsque le *Candida* affecte les mères allaitantes, il provoque des douleurs intenses, tant superficielles (sur les mamelons) que profondes (dans les seins). Comme la mère et le bébé peuvent souvent se réinfecter mutuellement, il est recommandé de traiter maman et bébé en même temps[1]. On les traite simultanément même si seulement l'un ou l'autre est symptomatique[1]. Le traitement n'est pas nécessaire lorsque la seule manifestation de la candidose est du muguet chez le bébé (des plaques blanches à l'intérieur de la bouche, des joues ou sur la langue, des reflets blanchâtres dans la salive parfois accompagnés d'un érythème fessier)[2,3]. On ne traitera que lorsque la présence de *Candida* induira des manifestations douloureuses chez la mère ou le bébé[2,3]. Le bébé qui ressent de la douleur pourrait refuser le sein ou hésiter à téter parce que sa bouche est sensible[4]. La plupart du temps, le muguet ne pose aucun problème chez les nourrissons[2,3]. La mère décrira ses symptômes comme une sensation de brûlure durant la tétée, parfois aussi après la tétée, qui irradie jusque dans l'aisselle et le dos[2,3,4]. Les mamelons peuvent être rouges, plus brillants, avec des petits points blancs ou encore d'apparence tout à fait normale[4]. La candidose peut causer des démangeaisons ou de la desquamation aux mamelons[4].

Quelle est la place du violet de gentiane dans l'arsenal thérapeutique ? Les premiers choix de traitement contre le muguet seront des crèmes antifongiques topiques, telles que le miconazole ou le clotrimazole[1]. La nystatine, crème ou suspension, peu efficace, n'est pas à privilégier[1]. La nystatine est souvent prescrite par les médecins, mais chez les femmes qui allaitent, les spécialistes en allaitement préfèrent ne plus l'utiliser, car on remarque souvent un échec du traitement[1,2,3,6]. En effet, certaines études suggèrent que la résistance à la nystatine a augmenté et que presque 45 % des souches de *Candida* sont résistantes à la nystatine dans certaines populations[1]. Le miconazole est idéal pour appliquer sur les mamelons, car la biodisponibilité par voie orale pour l'enfant est minimale, mais le clotrimazole est aussi efficace[1]. Cependant, certains cliniciens pensent que le clotrimazole serait plus irritant[1].

Une autre option de traitement est l'onguent tout usage pour les mamelons du Dr Newman, un médecin canadien spécialisé en allaitement et fondateur de la Newman Breastfeeding Clinic and Institute, en Ontario. Cet onguent est une préparation magistrale contenant 0,6 g de miconazole en poudre (pour une concentration finale de 2 %) avec 14,7 g de mupirocine 2 % en onguent et 14,7 g de bétaméthasone 0,1 % en onguent, pour un total de 30 g[2,3]. L'application de l'antifongique topique devrait être effectuée 4 à 8 fois par jour après la tétée, pendant environ 14 jours[1,4]. Il n'est pas nécessaire d'essuyer le mamelon avant la tétée suivante[2,3]. S'il y a échec du traitement par le miconazole, le clotrimazole ou l'onguent tout usage utilisés en monothérapie, on pourrait alors ajouter le violet de gentiane en application au coucher, tout en poursuivant le traitement en crème ou en onguent durant la journée[2,3].

Tableau I
Mode d'emploi du violet de gentiane en solution aqueuse 0,5 %-1 %[2,3,4,7,8] (adapté de *Mieux vivre avec notre enfant*[7])

Une fois par jour seulement, par exemple au coucher :
- trempez un coton-tige dans le violet de gentiane et appliquez sur les mamelons et l'aréole, puis laissez sécher quelques secondes;
- mettez bébé aux deux seins, la bouche du bébé et les mamelons seront traités;
- ajoutez du violet de gentiane sur les mamelons et aréoles après la tétée s'ils ne sont pas bien colorés.
- La durée du traitement varie entre 3 et 4 jours, jusqu'à 7 jours maximum.
- Cessez le traitement après 3 ou 4 jours si la douleur a complètement disparu ou s'il n'y a aucune amélioration (dans ce cas, consultez un médecin).
- Continuez le traitement 3 jours de plus si la douleur a diminué, mais n'a pas complètement disparu après 4 jours.

Attention, ça tache! Faites le traitement au coucher. Portez de vieux vêtements ou encore restez torse nu. Gardez le bébé en couche. Utilisez une vieille serviette pour protéger votre lit. La bouche et les lèvres de bébé seront colorées de violet pendant quelques jours. On peut aussi mettre de la lanoline ou de l'huile d'olive sur ses lèvres avant d'appliquer le violet de gentiane, afin que ses lèvres soient moins tachées.

Il ne faut pas traiter plus de 1 fois par jour, ni pendant plus de 7 jours. En effet, le violet de gentiane peut parfois causer des ulcères dans la bouche du bébé si utilisé trop souvent ou trop longtemps.

Chez certaines mères qui allaitent, on pense que le *Candida* envahit les canaux lactifères, ce qui produit une douleur qui cause des élancements dans l'aisselle et persiste pendant toute la tétée, et même après[1]. Cette candidose systémique nécessite alors une ordonnance médicale pour un traitement *per os* de fluconazole 200-400 mg immédiatement, puis 100-200 mg die pour 14 à 21 jours, soit jusqu'à ce que la mère soit sans douleur depuis au moins une semaine[1]. Les taux de fluconazole dans le lait maternel étant faibles, il faut aussi traiter l'enfant : un traitement topique (miconazole, clotrimazole, nystatine ou violet de gentiane), voire *per os* (fluconazole), est alors indiqué[1]. Pour les cas récurrents de muguet, le Dr Newman et la Ligue La Leche recommandent les produits naturels suivants : l'extrait de pépin de pamplemousse *per os* ou en application topique et des probiotiques *per os* pour la mère et le bébé[2,3,4,5].

On pourrait penser que le violet de gentiane est un produit naturel fabriqué à partir d'une fleur. À vrai dire, c'est un produit chimique de synthèse utilisé depuis plus d'un siècle et dont le nom s'inspire seulement de la couleur des fleurs gentianes[5]. Ce liquide violet présente un effet antibactérien et antifongique (efficace contre le *Candida*)[6]. On l'appelle parfois « cristal violet » ou « chlorure d'hexaméthylrosaniline »[1,6].

Différents produits à base de violet de gentiane sont disponibles chez les fournisseurs. Les principaux grossistes détiennent des produits à teneur variant entre 0,5 % et 1 %, en format de 25 à 30 ml. Ce sont des quantités amplement suffisantes pour un traitement de quelques jours, ce qui fait du violet de gentiane un traitement peu coûteux comparativement au fluconazole. Quoiqu'on puisse diluer les solutions contenant de l'alcool avec de l'eau distillée, afin d'en diminuer le contenu en alcool, il est préférable de recommander la solution aqueuse de violet de gentiane. Cela évite d'exposer le bébé à l'alcool, bien qu'en quantité minime et probablement non dangereuse pour lui[6]. Cela évite aussi l'effet desséchant et irritant de l'alcool sur les mamelons[6].

Le mode d'emploi (**tableau I**) du violet de gentiane en solution aqueuse 0,5 %-1 % est une application topique une fois par jour, au coucher, pendant 3 ou 4 jours. Dans le cas d'une amélioration partielle des symptômes, on peut recommander de poursuivre jusqu'à sept jours[5,6,7]. Une consultation médicale est recommandée si aucune amélioration n'est notée après quatre jours de traitement. Deux techniques peuvent être utilisées. La première, décrite dans *Mieux vivre avec notre enfant*[7], consiste à badigeonner la bouche du bébé avec un coton-tige trempé dans le violet de gentiane. Ensuite, on met le bébé aux deux seins afin qu'il tète les deux seins pour les colorer. Puis, on ajoute du violet de gentiane sur les mamelons, s'ils ne sont pas assez colorés. Le **tableau I** présente la deuxième technique, plus simple et privilégiée par d'autres auteurs[2,3,8]. Ce tableau pourrait être remis par le pharmacien aux patientes achetant du violet de gentiane en vente libre.

Le violet de gentiane tache les vêtements et la peau. L'idéal est de garder le bébé en couche et la maman torse nu lors de l'application. Le bébé pourra avoir les lèvres légèrement tachées de violet pendant 4 ou 5 jours suivant la fin du traitement. On évite de dépasser 7 jours de traitement, car cela augmente les risques d'ulcères buccaux chez le bébé. Les ulcères buccaux sont rares et se résorbent en 24 heures après l'arrêt du traitement par le violet de gentiane[2,3]. La quantité de violet de gentiane nécessaire pour un traitement de quatre jours est minime, soit environ 10 à 15 ml[2,3].

On peut aussi conseiller quelques mesures non pharmacologiques à ces patientes. Pour débuter, il ne faut pas négliger l'importance de se laver les mains. Il est recommandé de stériliser les suces, tétines, téterelles, pièces de tire-lait et jouets, en contact avec la bouche du bébé chaque jour, en les submergeant d'eau bouillante pendant un minimum de 10 minutes[4,7]. On pourrait aussi utiliser des sacs de stérilisation pour utilisation au four à micro-ondes, par exemple ceux commercialisés par la compagnie Medela. Également, on peut traiter ces articles eux-mêmes par le violet de gentiane ou tout simplement acheter de nouvelles suces et tétines. Il vaut mieux acheter de nouvelles suces et tétines dès qu'elles deviennent collantes. De plus, les parents doivent éviter de nettoyer une suce qui tombe par terre avec leur bouche[7]. La majorité des auteurs recommandent de ne pas congeler du lait maternel pour usage ultérieur lors d'une infection fongique, car la congélation ne détruit pas les champignons[4]. Cela pourrait résulter en une réinfection ultérieure. Cependant, le Dr Newman et d'autres auteurs jugent que c'est une précaution inutile[2,3,8]. Mais, lors de cas récurrents, il serait sûrement plus sage d'éviter de congeler du lait. Il est important de garder les seins aussi secs que l'on peut, en restant seins nus lorsque possible[4]. La mère pourrait utiliser des compresses d'allaitement jetables si elle en a besoin. Si elle utilise des compresses d'allaitement lavables ou des couches en coton pour bébé, il serait préférable de laver ces articles à l'eau chaude savonneuse chaque jour et d'ajouter 1 tasse (250 ml) d'eau de javel à l'eau de lavage et 1 tasse (250 ml) de vinaigre dans l'eau de rinçage[4,8]. On peut laver les soutiens-gorge de la même façon. Ensuite, les faire sécher à la sécheuse ou les étendre sur une corde à linge, au soleil. Ces mesures non pharmacologiques aideront à éliminer l'infection à *Candida*. ■

Références

1. **Hale TW, Berens P.** Clinical Therapy in Breastfeeding Patients. 2e éd. Texas : Pharmasoft Publishing, 2002: 124-8, 209-12.
2. **Maman Chérie/Mama Dearest.** Article du Dr Jack Newman : Utilisation du violet de gentiane. [En ligne. Site visité le 5 décembre 2010.] http://mamadearest.ca/fr/info/newman/06_gv.htm
3. **NBCI-Newman Breastfeeding Clinic and Institute.** L'emploi du violet de gentiane. [En ligne. Site visité le 5 décembre 2010.] www.nbci.ca
4. **Ligue La Leche.** Le muguet : traiter le muguet dans la famille d'un bébé allaité (dépliant). [En ligne. Site visité le 5 décembre 2010.] www.allaitement.ca
5. **Humphrey S.** The nursing mother's herbal. Minnesota : Fairview Press, 2003 : 158.
6. **Hale TW.** Medications and Mothers' Milk. 12e éd. Texas : Hale Publishing, 2006 : 403.
7. **Doré N, Le Hénaff D.** Mieux vivre avec notre enfant. Québec : Institut national de santé publique du Québec, 2010 : 388, 390-391, 513.
8. **Allard M, Desrochers A.** Bien vivre l'allaitement. Montréal : Éditions Hurtubise, 2010 : 191-3.

QUESTION DE FORMATION CONTINUE

2) Lequel des énoncés suivants est faux ?

A. Si le traitement par le violet de gentiane est fait plus d'une fois par jour ou pendant plus de sept jours, il y a risque d'ulcérations buccales chez le bébé.

B. Il est recommandé de ne traiter que la mère si elle est la seule à être symptomatique.

C. Le violet de gentiane, un produit chimique de synthèse, est un liquide de couleur violette ayant un effet antibactérien et antifongique (efficace contre le *Candida*).

D. Contrairement à ce qui est recommandé lors d'une mastite, la plupart des auteurs recommandent de ne pas congeler le lait maternel pour un usage ultérieur lors d'une infection à *Candida*.

E. Le mode d'emploi du violet de gentiane en solution aqueuse est de badigeonner la bouche du bébé 1 fois par jour au coucher, pendant 3 ou 4 jours. Dans le cas d'une amélioration partielle des symptômes, on peut recommander de poursuivre jusqu'à 7 jours.

Veuillez reporter votre réponse dans le formulaire de la page 66 ▸

TDAH, grossesse et allaitement : comment conseiller nos patientes ?

La prévalence du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant est estimée à entre 6 % et 9 %. On croyait autrefois que le TDAH disparaissait à la puberté, mais il est maintenant décrit que 40 % à 70 % des enfants avec ce syndrome continueront à présenter des symptômes à l'adolescence et à l'âge adulte[1,2]. Avec l'âge, l'hyperactivité est souvent réduite, mais les problèmes d'impulsivité deviennent plus problématiques. Outre les problèmes rencontrés à l'école ou au travail, les adolescents et les jeunes adultes avec un TDAH non maîtrisé sont plus à risque de délinquance, d'abus d'alcool et de drogues, et de relations sexuelles non protégées[1]. Malgré une littérature scientifique généralement pauvre sur l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la grossesse et l'allaitement, certaines femmes seront exposées par mégarde en début de grossesse et d'autres ne pourront pas se passer de traitement[3]. Cet article a pour but de réviser les données sur les options de traitement du TDAH afin de pouvoir conseiller ces patientes.

Cas clinique

Naomie, étudiante de 18 ans, vient d'apprendre qu'elle est enceinte. Elle prend de la dextroamphétamine depuis un peu plus d'un an pour un TDAH. Sa grossesse n'ayant pas été planifiée, elle se demande si elle la poursuivra. Elle vous questionne sur les effets possibles des amphétamines sur sa grossesse. Naomie fume la cigarette et consomme de l'alcool occasionnellement.

Influence du TDAH sur la grossesse

Comparativement à des personnes du même âge et du même sexe, celles atteintes de TDAH ont davantage de partenaires sexuels, d'infections transmissibles sexuellement et de grossesses non planifiées[4,5]. Toutefois, l'impact du TDAH sur le déroulement de la grossesse a fait l'objet de peu d'attention dans la littérature médicale. Pour la mère, il est reconnu que le TDAH non traité peut interférer avec les relations humaines (par exemple, risque augmenté de séparation), le travail et l'estime de soi[1,6,7].

En période postnatale, la sensibilité maternelle peut être entravée chez les femmes qui présentent des symptômes modérés ou sévères d'inattention ou d'impulsivité. De plus, les symptômes non traités peuvent être générateurs d'anxiété, voire de dysphorie, et ainsi accroître le risque de troubles psychiatriques, tels que l'anxiété ou la dépression périnatale.

Influence de la grossesse sur le TDAH

L'impact de la grossesse sur les symptômes du TDAH n'a pas été décrit. Durant l'adolescence, les symptômes des patientes sont à risque de s'aggraver en raison des changements hormonaux qui accompagnent la puberté[5]. Compte tenu des modifications hormonales associées à la grossesse, il n'est pas impossible que la grossesse influe, elle aussi, sur la symptomatologie du TDAH. De plus, le stress normal, la fatigue et les enjeux psychoaffectifs multiples qui entourent la transition vers la parentalité sont théoriquement susceptibles d'accroître différents symptômes chez les personnes qui ont reçu un diagnostic de TDAH.

Traitement

La prise en charge des patientes enceintes ou qui allaitent dépend notamment de la gravité du TDAH ainsi que de la présence de différentes comorbidités souvent associées (troubles anxieux, troubles de l'humeur, trouble de la personnalité, abus de substance, troubles d'apprentissage). Pour les patientes dont les symptômes sont légers, les interventions non pharmacologiques devraient être privilégiées. Dans chaque cas, les risques potentiels de l'absence de traitement pharmacologique comme des comportements à risque doivent être considérés. Chez certaines femmes qui ont un TDAH, présentent des perturbations significatives du fonctionnement et font face à un nombre élevé de stresseurs (socioéconomiques, familiaux, interpersonnels, deuils, etc.), on pourra envisager la poursuite d'un traitement pharmacologique durant la grossesse en vue de maintenir leur fonctionnement[4]. Pour toutes les patientes, une discussion avec leur médecin est impérative.

Mesures non pharmacologiques

L'enseignement sur le TDAH, le coaching pour améliorer la structure et l'organisation, l'implication des membres de la famille et la psychothérapie cognitivo-comportementale sont des mesures utilisées dans la population générale atteinte de TDAH et qui devraient être offertes aux femmes enceintes[1,2,7]. La survenue d'une grossesse peut constituer un moment privilégié pour offrir des approches psychothérapeutiques spécifiques au TDAH ou encore pour travailler les comorbidités qui perturbent fréquemment le fonctionnement de ces patientes.

Texte rédigé par **Josianne Malo**, B. Pharm., M.Sc., CHU Sainte-Justine, et **Martin St-André**, M.D., CM, FRCPC, psychiatre, CHU Sainte-Justine et Université de Montréal.

Texte original soumis le 12 novembre 2010.

Texte final remis le 19 février 2011.

Révision : Martin Gignac, MD, FRCPC, pédopsychiatre, Institut Philippe-Pinel de Montréal et Université de Montréal.



Lorsque la patiente est enceinte, il est souhaitable de limiter le nombre d'expositions médicamenteuses. Pour cette raison, il se peut que l'instauration d'un antidépresseur soit moins attrayante et que l'essai d'un stimulant, avec un taux de succès plus élevé, soit plus intéressant.

Tableau I
Innocuité, durant la grossesse, des médicaments approuvés pour le traitement du TDAH

Médicament ou classe	Données en grossesse	Recommandations, commentaires
Amphétamines Amphétamine Dextroamphétamine Lisdexamfétamine	**Anomalies structurelles : études de cohorte** ▪ Près de 4000 femmes exposées durant la grossesse, dont plus de 1100 au premier trimestre, sans augmentation du risque malformatif; pas de données chez l'humain pour la lisdexamfétamine[10,11] ▪ Hypothèse soulevée d'un risque augmenté de fentes orales dans deux petites cohortes, lors d'une utilisation comme anorexigènes ou de façon illicite; pas de détails sur les facteurs potentiellement confondants[10,12] **Anomalies structurelles : études de type cas-témoins** ▪ Association entre la dextroamphétamine et un risque accru d'anomalies cardiaques dans une étude, alors qu'une autre avance des résultats contraires; résultats non ajustés pour des facteurs potentiellement confondants[10] ▪ Association entre la dextroamphétamine et un risque augmenté d'atrésie biliaire (résultats basés sur très peu de cas) et d'anomalies mineures (sans patron décrit) dans deux autres vieilles publications[10] ▪ Absence d'association entre la prise d'amphétamines au premier trimestre ou d'autres drogues vasoconstrictrices avec la survenue de gastroschisis, un défaut de la fermeture de la cavité abdominale, dans deux études[13,14] ▪ Absence d'association entre l'exposition aux amphétamines et un risque accru d'anomalies du tube neural dans une étude[15] **Croissance fœtale** ▪ Les effets défavorables des amphétamines sur le poids de naissance, la taille et le périmètre crânien ont surtout été rapportés pour des mères abusant de méthamphétamine (contexte de polytoxicomanie)[10,16-18] **Complications néonatales** ▪ Effets transitoires exclusivement décrits en contexte de toxicomanie maternelle : somnolence, alimentation difficile, tremblements, hypertonie et difficulté à maintenir une respiration normale[10,19]	▪ Il est peu probable que l'utilisation d'amphétamines dans un contexte médical constitue un risque supplémentaire à la grossesse[10]. ▪ Il y a toutefois très peu d'études sur les complications possibles durant la grossesse et sur les problèmes intellectuels ou de développement neurologique chez les enfants exposés. ▪ La surveillance postnatale de routine est suffisante.
Méthylphénidate	▪ Pas d'effet tératogène rapporté chez le rat et la souris; risque augmenté de *spina bifida* chez le lapin[10] ▪ Deux études de surveillance : 24 femmes exposées au premier trimestre sans preuve de tératogénicité[10] ▪ Étude rétrospective : 39 enfants nés de femmes abusant de méthylphénidate et de pentazocine par voie intraveineuse durant toute la grossesse; risque augmenté de retard de croissance intra-utérine (31 %), de prématurité (21 %) et de syndrome de retrait (28 %, possiblement attribuable à la pentazocine); également, 2 enfants atteints du syndrome d'alcoolisation fœtal et 2 anomalies; parmi les 21 enfants suivis pour leur développement, 4 avaient une intelligence limite normale et 17 avaient un développement normal[10]	▪ En raison des mauvaises habitudes de vie (prise d'alcool et tabagisme) des patientes dans l'étude rétrospective, il est difficile d'extrapoler les complications rapportées à une clientèle en bonne santé prenant du méthylphénidate pour traiter un TDAH[10]. ▪ Les données humaines sont peu inquiétantes, mais demeurent insuffisantes pour établir l'innocuité du méthylphénidate durant la grossesse. ▪ Certains experts considèrent le méthylphénidate comme traitement de premier recours pour la narcolepsie durant la grossesse[20].
Atomoxétine	▪ Anomalies rapportées chez 2 espèces animales[10]. Il est difficile de savoir comment ces données peuvent être extrapolées à l'humain. ▪ Chez l'humain, 3 notifications de cas (trimestre non spécifié) dans le cadre d'études cliniques; 2 nouveau-nés en bonne santé et 1 perdu au suivi[10,21]	▪ Les données animales suggèrent un risque, mais celles chez l'humain sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité de l'atomoxétine durant la grossesse[10,20].

Mesures pharmacologiques

Il n'existe pas de ligne directrice sur le traitement du TDAH chez la femme enceinte ou qui allaite. Les **tableaux I à IV** résument les données d'innocuité durant la grossesse et l'allaitement pour les principaux médicaments utilisés. Le choix d'un traitement pharmacologique s'inscrit dans une démarche complexe qui tient compte des données d'innocuité, de la réponse aux traitements antérieurs, du contexte de la grossesse et des comorbidités de la patiente.

Pour les stimulants, le choix entre une formulation régulière ou à action prolongée dépend de la préférence de la patiente et de ses occupations. Dans certains cas, la prise de stimulants au besoin peut limiter l'exposition[6].

Si la patiente n'est pas déjà enceinte

Dans la population générale, l'efficacité supérieure des stimulants fait de ces molécules des traitements de premier recours pour traiter le TDAH[1,4-6]. Ces options ne sont toutefois pas celles qui sont le mieux documentées chez la femme enceinte. La planification est donc un contexte idéal, puisqu'elle offre la possibilité d'évaluer les conséquences d'une interruption de la médication durant la grossesse ou encore, moins fréquemment, de tenter des options d'efficacité moindre mais mieux connues en grossesse. Par exemple, la venlafaxine et le bupropion ont été peu étudiés pour leur efficacité dans le traitement du TDAH, mais les données disponibles sur l'usage de ces molécules durant la grossesse sont jusqu'à présent rassurantes. Moins souvent, des antidépresseurs tricycliques, comme la désipramine et la nortriptyline, peuvent être considérés puisqu'ils ciblent le recaptage de la noradrénaline. Pour une grossesse exposée à un antidépresseur tricyclique, le risque d'anomalies est similaire à celui de la popula-

Tableau II
Innocuité, durant la grossesse, de médicaments ayant démontré une efficacité pour le TDAH mais non approuvés pour cette indication

Médicament ou classe	Données en grossesse	Recommandations, commentaires
Antidépresseurs tricycliques Désipramine Nortriptyline	▪ Près de 3800 femmes traitées par divers antidépresseurs tricycliques au premier trimestre de la grossesse, sans preuve d'augmentation du risque de malformations majeures[10,22-29] ▪ Quelques complications néonatales décrites chez les nouveau-nés exposés en fin de grossesse (par exemple, rétention urinaire, iléus)[10] ▪ Pas de preuve d'effet néfaste majeur sur le développement neurologique dans deux petites études[10,24]	▪ Pour le traitement du TDAH, les molécules agissant sur le recaptage de la noradrénaline sont privilégiées et les doses recommandées sont assez élevées[4,7]. Parmi les antidépresseurs tricycliques, la désipramine et la nortriptyline offrent un effet plus important sur la noradrénaline et un profil de tolérance plus acceptable (risques moindres d'hypotension et d'effets anticholinergiques). ▪ Les données préliminaires sur le développement à long terme sont rassurantes.
Bupropion	▪ Plus de 2000 femmes exposées au premier trimestre de la grossesse dans le registre prospectif du fabricant et 2 études de surveillance, sans preuve d'augmentation du risque de malformations majeures[10,30,31] ▪ Dans une récente étude rétrospective de type cas-témoins, lien entre une exposition au premier trimestre et des anomalies circulatoires du cœur gauche, comme la coarctation de l'aorte et l'hypoplasie du ventricule gauche (RC ajusté 2,6; IC 95 % 1,2-5,7); association non significative lorsque chaque anomalie est analysée séparément[32] ▪ Dans une récente étude de croisement de bases de données, association entre le bupropion durant la grossesse et le TDAH chez la progéniture (RC 3,63; IC 95 % 1,2-11,04); association basée sur seulement 5 cas et non significative lorsqu'un ajustement est fait pour comparaisons multiples[33] ▪ Absence de données sur les complications néonatales possibles et le développement à long terme	▪ Données rassurantes pour le moment. ▪ Le lien observé avec des anomalies cardiaques dans une étude mérite d'être exploré dans une autre population; il est possible que le biais de mémoire maternelle explique cette association. Si le lien existe, le risque demeure faible (le risque absolu d'anomalies circulatoires du cœur gauche passerait de 0,08 % à 0,2 %)[32]. ▪ L'association rapportée avec le TDAH chez la progéniture mérite aussi d'être explorée dans une autre population. Un TDAH maternel non diagnostiqué pourrait expliquer ces résultats[33].
Venlafaxine	▪ Près de 1800 expositions au premier trimestre : risque de malformations congénitales comparable à celui observé dans la population générale[10,28,29,34-37] ▪ Description de complications néonatales similaires à celles rapportées avec les ISRS (agitation, trémulations, hypertonie, difficultés alimentaires et respiratoires); effets généralement bénins et transitoires; incidence probablement autour de 20-30 %[10]	▪ Données rassurantes jusqu'ici.
Modafinil	▪ Chez le rat, risque augmenté de pertes embryonnaires, d'hydronéphrose et d'anomalies squelettiques; pas de toxicité embryonnaire rapportée chez le lapin[10] ▪ Dans le registre du fabricant, 9 grossesses exposées, dont 1 avortement spontané et 8 enfants normaux[10] ▪ 1 notification de cas exposé durant toute la grossesse : enfant à terme et en bonne santé[38]	▪ Les données animales suggèrent un risque, mais celles chez l'humain sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité du modafinil durant la grossesse[10,20].

tion générale. Il demeure que les antidépresseurs tricycliques sont très rarement utilisés en pratique pour cette indication puisqu'ils sont associés à des effets indésirables significatifs et que leur utilisation a été peu validée par des études cliniques. De plus, si une patiente a une affection si sévère qu'un traitement pharmacologique est nécessaire durant la grossesse, il est probable qu'un agent plus conventionnel soit nécessaire.

Pour celles qui ne répondent pas aux antidépresseurs, qui ne les tolèrent pas, ou pour celles qui ont une expérience favorable avec un stimulant, un agent de cette classe peut être envisagé au cas par cas. Il n'existe pas de recommandation actuelle pour orienter le choix du stimulant durant la grossesse, mais les données d'innocuité favorisent l'amphétamine et la dextroamphétamine, qui sont mieux connues.

Même si la pharmacothérapie doit habituellement se poursuivre à long terme, une réévaluation périodique de la nécessité du traitement est recommandée. L'absence de symptômes ou une meilleure maîtrise du TDAH chez une patiente non médicamentée peut indiquer, par exemple, que le traitement pharmacologique n'est plus nécessaire[2,7]. Une réévaluation tous les 6 à 12 mois pourrait éviter une exposition inutile durant une prochaine grossesse.

Si la patiente est enceinte

En cas de grossesse non planifiée, le pharmacien est bien placé pour informer la patiente dans un premier temps. Il est ensuite important que celle-ci prenne contact avec son médecin afin d'établir un plan de traitement pour le reste de la grossesse. Dans les scénarios possibles, les patientes dont le cas est plus léger peuvent cesser leur traitement pour le reste de la grossesse. Les patientes plus symptomatiques peuvent interrompre leur traitement, puis le reprendre une fois l'organogenèse terminée. Cette période durant laquelle les organes se forment se termine à la onzième semaine gestationnelle. Il est important de mentionner toutefois que le système nerveux central continue de se développer activement durant toute la grossesse. Dans des cas particuliers, la pharmacothérapie peut se poursuivre malgré les données souvent limitées durant la grossesse.

Lorsque la patiente est enceinte, il est souhaitable de limiter le nombre d'expositions médicamenteuses. Pour cette raison, il se peut que l'instauration d'un antidépresseur soit moins attrayante et que l'essai d'un stimulant, avec un taux de succès plus élevé, soit plus intéressant.

Si la patiente allaite

En allaitement, la quantité de médicament reçue par le nourrisson peut être estimée par la mesure des concentrations plasmatiques ou par la mesure des concentrations dans le lait maternel. À partir des concentrations mesurées dans le lait maternel, on estime généralement que l'exposition pour un nourrisson à terme est peu inquiétante si elle correspond à moins de 10 % de la dose pédiatrique ou à moins de 10 % de la dose maternelle ajustée au poids (ou « dmap », un indice tenant compte entre autres du poids de la mère et de l'enfant).

Idéalement, la prise d'amphétamines et de méthylphénidate débute lorsque le bébé a quelques mois de vie. Afin de réduire la quantité transférée à l'enfant, il est préférable d'utiliser une formulation à libération immédiate et de prendre la dose immédiatement après la tétée, si l'intervalle entre les boires est prolongé. L'enfant peut être suivi pour de l'agitation et un gain de poids ralenti, quoique peu probables[8-10].

Il est à noter que les amphétamines, le méthylphénidate et le modafinil peuvent réduire la prolactine sérique et pourraient ainsi, théoriquement, diminuer la production lactée, surtout s'ils sont pris en début d'allaitement[8,9].

Conclusion

En tant qu'intervenant de première ligne, le pharmacien est tout indiqué pour informer

Tableau III
Innocuité, durant l'allaitement, des médicaments approuvés pour le traitement du TDAH

Médicament ou classe	Données en allaitement Quantité prise par le nourrisson* (n, dose maternelle)	Autres données	Recommandations, commentaires
Amphétamines Amphétamine Dextroamphétamine Lisdexamfétamine	Amphétamine : 7 % dmap (n = 1; 20 mg/jour)[10] Dextroamphétamine : 4-14 % dmap (n = 4; 15-45 mg/jour)[8] Pas de données pour lisdexamfétamine	▪ Dextroamphétamine : Cp détectées chez 2 nourrissons sur 3 (6 et 14 % des valeurs maternelles)[8] ▪ Aucun effet indésirable rapporté chez 1 bébé exposé à l'amphétamine et 107 exposés à la dextroamphétamine[8,9]	▪ Bien que peu documenté, le transfert limité dans le lait maternel fait qu'on ne s'attend pas à des effets indésirables cliniquement significatifs chez la majorité des nourrissons. Vu le peu d'expérience clinique, un suivi de l'insomnie et de l'irritabilité peut être recommandé[8,9]. ▪ L'impact sur le développement neurologique de l'enfant a été peu étudié[9].
Méthylphénidate	< 2 % de la dose pédiatrique (n = 4; 15-80 mg/jour)[8,9]	▪ Cp indétectables chez au moins 2 des nourrissons cités ci-contre[9] ▪ Aucun effet indésirable rapporté à ce jour, mais aucune donnée avec des bébés de moins de 4 mois[8,9]	▪ Vu le transfert limité dans le lait maternel, on ne s'attend pas à des effets indésirables cliniquement significatifs chez le nourrisson[8,9]. ▪ L'impact sur le développement neurologique n'a pas été étudié.
Atomoxétine	Absence de données en allaitement		

* Estimée par les concentrations mesurées dans le lait maternel

Cp : concentration plasmatique; dmap : dose maternelle ajustée au poids

Retour sur le cas clinique

On peut rassurer Naomie concernant la prise de dextroamphétamine en début de grossesse : le risque que sa grossesse soit affectée par une anomalie majeure demeure autour de 2 % à 3 %, comme dans la population générale. Cette exposition ne justifie pas en soi une interruption volontaire de grossesse ni des procédures diagnostiques supplémentaires. On lui recommande fortement de contacter son médecin afin de discuter de la poursuite ou de l'arrêt du traitement. On termine l'entrevue en la conseillant sur la prise d'acide folique au sein d'une multivitamine et en l'informant des risques associés au tabagisme et à la prise d'alcool durant la grossesse.

les patientes enceintes ou qui allaitent sur la prise de médicaments utilisés dans le traitement du TDAH. Les effets de plusieurs médicaments pris durant la grossesse et l'allaitement sont peu connus, mais il existe également des options qui peuvent être utilisées. Chaque cas mérite une évaluation et des conseils individualisés, ce qui est bien accompli par une approche interdisciplinaire. ■

Tableau IV
Innocuité, durant l'allaitement, de médicaments ayant démontré une efficacité pour le TDAH mais non approuvés pour cette indication

Médicament ou classe	Données en allaitement Quantité prise par le nourrisson* (n, dose maternelle)	Autres données	Recommandations, commentaires
Antidépresseurs tricycliques			
Désipramine	< 2 % dmap (n = 1; 300 mg/jour)[10]	▪ Cp indétectables chez 5 nourrissons[9] ▪ Pas d'effet indésirable rapporté chez 6 bébés de 2 semaines à 8 mois de vie[8-10]	▪ L'allaitement est possible durant la prise de désipramine.
Nortriptyline	< 2 % dmap (n = 1; 125 mg/jour)[8-10]	▪ Cp faibles chez 32 nourrissons (en moyenne 10 % des Cp maternelles)[8,9] ▪ Au moins 44 enfants exposés à la nortriptyline par l'allaitement maternel (25-175 mg/jour), sans effet indésirable rapporté; bonne croissance et développement normal chez tous les enfants parmi ceux-ci ayant été évalués à l'âge de 1 à 6 ans (n = 27)[9]	▪ La nortriptyline est l'un des antidépresseurs tricycliques les mieux étudiés durant l'allaitement et constitue un traitement de choix[9]. ▪ Vu les fortes doses utilisées pour le traitement du TDAH, il est prudent de suivre le nourrisson pour de la sédation et un gain de poids insuffisant, particulièrement chez les enfants de moins d'un mois et les bébés prématurés[8].
Bupropion	0,8-3 % dmap (n = 15; 150-300 mg/jour)[9]	▪ Dosages indétectables pour 5 nourrissons sur 6 (décelé dans l'urine chez un enfant prématuré)[8-10] ▪ Pas d'effet indésirable rapporté chez 3 enfants allaités de 4 à 14 mois[9,10] ▪ Convulsions rapportées chez 2 enfants; lien de causalité difficile à établir, car concentrations sanguines non mesurées[8,9,39] ▪ Pas de données sur le développement à long terme	▪ Les données sur le passage dans le lait proviennent surtout de mères qui n'allaitaient pas leur enfant. ▪ Vu le transfert limité dans le lait, on ne s'attend pas à ce que le bupropion pris par la mère entraîne des effets indésirables cliniquement significatifs chez le nourrisson. Toutefois, le recul clinique demeure limité[9].
Venlafaxine	3-14 % dmap (n = 34; 37,5-450 mg/jour)[8,9]	▪ Métabolite de la venlafaxine détecté dans le sang de 16 enfants sur 21 testés[9] ▪ Gain de poids sous-optimal rapporté chez 2 enfants; lien de causalité indéterminé[9] ▪ Développement psychomoteur normal dans quelques séries de cas[9]	▪ Il existe une grande variabilité dans les concentrations lactées rapportées. ▪ L'allaitement est possible durant la prise de venlafaxine; il est prudent de suivre le nourrisson pour de la sédation et un gain de poids insuffisant, particulièrement chez les enfants de moins d'un mois et les bébés prématurés[9].
Modafinil	Aucune donnée		

* Estimée par les concentrations mesurées dans le lait maternel

Cp: concentration plasmatique; dmap: dose maternelle ajustée au poids

Références

1. **Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA)**. Canadian ADHD Practice Guidelines, 3e éd., Toronto ON; CADDRA, 2011.
2. **Kates N.** Attention deficit disorder in adults. Management in primary care. Can Fam Physician 2005;51(1): 53-9.
3. **Humphreys C, Garcia-Bournissen F, Ito S, et coll.** Exposure to attention deficit hyperactivity disorder medications during pregnancy. Can Fam Physician 2007; 53(7): 1153-5.
4. **Dodson WW.** Pharmacotherapy of adult ADHD. J Clin Psychol 2005; 61(5): 589-606.
5. **Resnick RJ.** Attention deficit hyperactivity disorder in teens and adults : They don't all outgrow it. J Clin Psychol 2005; 61(5): 529-33.
6. **Matas M.** Approach to attention deficit disorder in adults. Can Fam Physician 2006; 52(8): 961-4.
7. **Wilens TE, Faraone SV, Biederman J.** Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. JAMA 2004; 292(5): 619-23.
8. **Hale TW.** Medications and mothers'milk. 14e édition. Amarillo : Hale Publishing; 2010 : 91-2, 141-2, 285-6, 293-5, 681-2, 713-4, 766-7, 1044-6.
9. **Anderson PO, Sauberan J.** LactMed : Drug and lactation database. Dans : US National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894, 2010 [En ligne. Consulté le 12 novembre 2010.] http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT
10. **Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** Drugs in pregnancy and lactation : A reference guide to fetal and neonatal risk. 8e édition. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins; 2008 : 87-92, 141-2, 214-6, 494-5, 1194-6, 1243-4, 1343-4, 1948-51.
11. **Felix RJ, Chambers CD, Dick LM, et coll.** Prospective pregnancy outcome in women exposed to amphetamines. Teratology 2000; 61(6): 441.
12. **Thomas DB.** Cleft palate, mortality and morbidity in infants of substance abusing mothers. J Paediatr Child Health 1995; 31(5): 457-60.
13. **Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, et coll.** A population-based study of gastroschisis : Demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. Teratology 1994; 50(1): 44-53.
14. **Draper ES, Rankin J, Tonks AM, et coll.** Recreational drug use : A major risk factor for gastroschisis ? Am J Epidemiol 2008; 167(4): 485-91.
15. **Shaw GM, Velie EM, Morland KB.** Parental recreational drug use and risk for neural tube defects. Am J Epidemiol 1996; 144(12): 1155-60.
16. **Naeye RL.** Maternal use of dextroamphetamine and growth of the fetus. Pharmacology 1983; 26(2): 117-20.
17. **Gillogley KM, Evans AT, Hansen RL, et coll.** The perinatal impact of cocaine, amphetamine, and opiate use detected by universal intrapartum screening. Am J Obstet Gynecol 1990; 163(5 Pt 1): 1535-42.
18. **Smith L, Yonekura ML, Wallace T, et coll.** Effects of prenatal methamphetamine exposure on fetal growth and drug withdrawal symptoms in infants born at term. J Dev Behav Pediatr 2003; 24(1): 17-23.
19. **Smith LM, Lagasse LL, Derauf C, et coll.** Prenatal methamphetamine use and neonatal neurobehavioral outcome. Neurotoxicol Teratol 2008;30(1): 20-8.
20. **Schaefer C, Peters P, Miller RK.** Drugs during pregnancy and lactation. 2e édition. Amsterdam : Academic Press (Elsevier); 2007: 297-9, 311.
21. **Heiligenstein J, Michelson D, Wernicke J, et coll.** Atomoxetine and pregnancy. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42(8): 884-5.
22. **Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, et coll.** Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). JAMA 1993; 269(17): 2246-8.
23. **Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, et coll.** Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy : Dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996; 153(5): 592-606.
24. **Simon GE, Cunningham ML, Davis RL.** Outcomes of prenatal antidepressant exposure. Am J Psychiatry 2002; 159(12): 2055-61.
25. **Wen SW, Walker M.** Risk of fetal exposure to tricyclic antidepressants. J Obstet Gynaecol Can 2004; 26(10): 887-92.
26. **Kallen B, Otterblad Olausson P.** Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. Reprod Toxicol 2006; 21(3): 221-2.
27. **Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, et coll.** Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16(10): 1086-94.
28. **Ramos E, St-André M, Rey E, et coll.** Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. Br J Psychiatry 2008; 192(5): 344-50.
29. **GlaxoSmithKline.** EPIP083 : Updated preliminary report on bupropion and other antidepressants, including paroxetine, in pregnancy and the occurence of cardiovascular and major congenital malformation, 2005. [En ligne. Consulté le 18 mars 2006.] http://ctr.gsk.co.uk/Summary/paroxetine/study list.asp.
30. **Cole JA, Modell JG, Haight BR, et coll.** Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16(5): 474-84.
31. **GlaxoSmithKline.** The bupropion pregnancy registry - final report (September 1, 1997, through March 31, 2008); 2008. http://pregnancyregistry.gsk.com/bupropion.html
32. **Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, et coll.** Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects. Am J Obstet Gynecol 2010; 203(1): 52 e1-6.
33. **Figueroa R.** Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. J Dev Behav Pediatr 2010; 31(8): 641-8.
34. **Lennestal R, Kallen B.** Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2007;27:607-13.
35. **Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Riggs W, et coll.** Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2008;83:68-76.
36. **Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, et coll.** Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. BMJ 2009;339:b3569.
37. **Reis M, Kallen B.** Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. Psychol Med 2010;40:1723-33.
38. **Williams SF, Alvarez JR, Pedro HF, et coll.** Glutaric aciduria type II and narcolepsy in pregnancy. Obstet Gynecol 2008; 111(2 Pt 2): 522-4.
39. **Corriveau D.** Utilisation de Wellbutrin SR chez la femme enceinte et la femme allaitant. GlaxoSmithKline; 2001.

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

3) Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

A. Comparativement aux femmes qui ne souffrent pas de TDAH, les patientes atteintes sont plus à risque de grossesse non planifiée.

B. Parmi les médicaments indiqués pour traiter le TDAH, plusieurs sont peu connus chez la femme enceinte.

C. Puisque le méthylphénidate a été associé à un risque augmenté de retard de croissance interutérine, de prématurité et de sevrage néonatal, ce traitement ne devrait jamais être poursuivi durant la grossesse.

D. Il est peu probable que des doses thérapeutiques d'amphétamines constituent un risque supplémentaire à la grossesse, mais les données sont insuffisantes pour affirmer qu'il n'y a pas de risque.

E. Certains antidépresseurs cycliques, comme la désipramine et la nortriptyline, sont parfois utilisés pour le traitement du TDAH. Durant la grossesse, ces options ne sont pas associées à un risque malformatif augmenté.

4) Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

A. Pour une mère souffrant de TDAH, la prise de bupropion n'est pas une contre-indication à l'allaitement.

B. La nortriptyline est l'un des antidépresseurs tricycliques les mieux documentés en allaitement et peut être utilisée dans le traitement du TDAH chez la femme qui allaite.

C. Pour les amphétamines, le méthylphénidate et le modafinil, un risque théorique de diminution de la production lactée a été soulevé.

D. Vu le transfert limité du méthylphénidate dans le lait maternel, on ne s'attend pas à ce que la prise de ce médicament par la mère qui allaite entraîne des effets indésirables cliniquement significatifs chez le nourrisson.

E. Puisque l'atomoxétine est utilisée en pédiatrie, cette molécule est un traitement de premier recours en allaitement.

Veuillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 66 ▶

Traitement des problèmes buccaux – Produits en vente libre (2e partie)

Dans le précédent numéro, la chronique *À votre service sans ordonnance* a traité d'un problème buccal : les aphtes. Voici maintenant la seconde partie de cet article portant cette fois sur l'herpès labial et la xérostomie.

Texte rédigé par **Nicolas Dugré**, étudiant en 4e année au Pharm. D., Pharmacie François Otis et Alexandre Deslauriers.

Texte original soumis le 30 octobre 2011.

Texte final remis le 31 décembre 2011.

Révisé par : Julie Martineau, B. Pharm., et Nancy Desmarais, B. Pharm.

I- HERPÈS LABIAL

Bien que généralement bénin, l'herpès labial, aussi nommé « feux sauvages » ou « boutons de fièvre », est un problème de santé pouvant avoir un impact important sur la qualité de vie des patients. En effet, la présence des lésions peut gêner les personnes atteintes et ainsi les forcer à modifier leurs habitudes de vie[1].

Présentation clinique

L'herpès labial se présente habituellement sous la forme d'un regroupement de petites vésicules sur les lèvres ou les gencives. Dans certains cas plus rares, les lésions peuvent apparaître ailleurs sur le visage, comme à l'intérieur du nez ou sur le menton. Les lésions d'herpès disparaissent habituellement d'elles-mêmes en 7 à 14 jours au cours desquels elles passent par de nombreuses étapes[1]. Il y a d'abord les symptômes prémonitoires, tels que la sensation de brûlure ou de picotement. Une à deux journées plus tard, les cloques infectées et douloureuses apparaissent, puis les lésions éclatent et deviennent croûteuses[2]. Ces lésions croûteuses peuvent persister pendant 5 à 6 jours avant d'entrer dans la phase de guérison[4].

Il existe aussi une forme plus agressive de la maladie appelée « herpès néonatal », qui se présente lorsque le virus est transmis à un nouveau-né. De plus, il est possible pour un patient atteint de ce type d'herpès de s'auto-inoculer le virus en touchant certaines parties de son corps après avoir touché ses lésions[3]. Le traitement de ces formes de la pathologie ne sera pas abordé dans cet article.

Étiologie

L'herpès labial est causé par le virus herpès simplex de type 1 (HSV1), un pathogène dont 50 % à 90 % des gens sont porteurs[1,2]. La primo-infection au HSV1 a habituellement lieu durant l'enfance, lors d'un contact avec un membre de la famille atteint. L'infection est particulièrement contagieuse lorsqu'il y a présence de lésions. En effet, le liquide présent dans les vésicules contient le virus. Il est donc possible de contracter l'infection en entrant en contact avec celles-ci ou avec toute surface qu'aurait touchée une personne atteinte après avoir manipulé ses lésions. Il est de plus possible de contracter une infection au HSV1 dans la région génitale à la suite d'une relation sexuelle orale. Le virus pourrait aussi se retrouver dans la salive, et ce, même lorsqu'il y a absence de lésions[1]. Bref, l'herpès labial est une pathologie facilement contagieuse, particulièrement durant les premiers jours suivant l'apparition des lésions, avant que celles-ci ne deviennent croûteuses. D'ailleurs, jusqu'à 70 % des gens entrent en contact avec le virus avant d'atteindre l'âge adulte. Dans la majorité des cas, cette première infection est asymptomatique. Par la suite, le virus se loge à l'intérieur du système nerveux central et y persiste dans un état latent. Une réactivation a lieu chez environ 30 % des gens[2,3].

Prévention

Plusieurs facteurs contribuant à la réactivation de l'infection ont été identifiés. Parmi ceux-ci, notons[1,3,4] :

- Le stress
- La fatigue
- Le soleil
- Le froid
- L'immunosuppression
- Les menstruations
- La fièvre
- L'infection
- Les traumatismes aux lèvres ou à la bouche

Les mesures préventives sont les suivantes : utiliser une crème solaire adéquate, se reposer, limiter les facteurs stressants et garder les lèvres bien hydratées. L'utilisation d'un baume à lèvres avec protection solaire est donc recommandée. Évidemment, lorsqu'il y a flambée, il est important pour l'entourage de la personne atteinte de ne pas utiliser les mêmes couverts et verres, ainsi que tout autre objet susceptible de pouvoir servir de vecteur de transmission de l'infection[1,2,3,4].

Traitement

Quelques produits sont offerts en vente libre afin de soulager les symptômes de l'herpès labial. Il est cependant important de mentionner que tous les traitements ne nécessitant pas d'ordonnance ne font que diminuer l'inconfort et la durée des flambées. Ils n'empêcheront donc pas l'apparition des lésions. Il est aussi important de rappeler aux patients que l'herpès labial est contagieux et que, par conséquent, il est préférable d'appliquer tout produit topique à l'aide

« En ce qui concerne l'herpès labial, tous les médicaments ne nécessitant pas d'ordonnance ne font que diminuer l'inconfort et la durée des flambées. »

d'un coton-tige ou d'un gant. De plus, afin de prévenir une surinfection, il est recommandé de ne pas manipuler les lésions et de les nettoyer régulièrement avec un savon doux[2]. Aussi, l'utilisation d'un agent hydratant topique formant une barrière (pétrolatum, diméthicone, glycérine, etc.) peut aider à prévenir les récurrences. Ces produits peuvent aussi présenter une certaine utilité lorsqu'il y a apparition de lésions, car ils gardent celles-ci hydratées et souples, diminuant le risque de fissures[4].

Docosanol (Abreva[MD])

Le docosanol aurait des propriétés permettant d'empêcher l'entrée du virus HSV1 dans les cellules, inhibant ainsi sa réplication. Il diminuerait la durée de la flambée ainsi que les symptômes qui y sont associés[2,4]. Il faut cependant aviser les patients que ce produit n'est pas miraculeux. Une étude a en effet montré que l'utilisation de docosanol diminue la durée des flambées de 18 heures en moyenne[5]. Le produit doit être appliqué dès le début des symptômes, à raison de 5 fois par jour, pour une durée n'excédant pas 10 jours[2]. Il est habituellement très bien toléré. Il peut cependant causer une sensation de picotement lors de l'application.

Zinc et héparine (Lipactin[MD])

Les composants présents dans le Lipactin[MD] perturberaient eux aussi l'entrée et la réplication du HSV1 à l'intérieur des cellules. En effet, bien que le mécanisme d'action du zinc ne soit toujours pas complètement élucidé, il semblerait qu'il inhiberait la réplication du virus. L'héparine, elle, se lierait au virus, l'empêchant de pénétrer dans les cellules de l'hôte[4]. À l'instar du docosanol, ces produits diminueraient la durée de la flambée. Les données disponibles sont cependant moins claires. En effet, il s'agit surtout d'études *in vitro* ou de rapports de cas. Toutefois, le Lipactin est moins dispendieux que l'Abreva, ce qui pourrait en faire un choix adéquat pour les budgets plus restreints. Le produit doit aussi être appliqué dès le début des symptômes prémonitoires, 4 à 6 fois par jour, pour une période ne dépassant pas 14 jours[2,4].

Autres options de traitement

Certaines études ont été menées sur l'efficacité de la mélisse dans le soulagement de l'herpès labial, et les résultats sont relativement encourageants. En effet, l'utilisation d'une lotion contenant 1 % d'extrait de mélisse 2 à 4 fois par jour a montré une amélioration statistiquement significative des symptômes dans une étude comparant celle-ci à un placebo[6]. Il semble cependant difficile de trouver un produit contenant des extraits standardisés à une concentration adéquate, ce qui en fait une option peu recommandée.

D'autres produits, tels que le zinc, la rhubarbe, la sauge, l'éthanol et la lysine, sont aussi mentionnés dans la littérature médicale comme présentant une certaine efficacité dans la prévention ou le soulagement des flambées causées par le HSV1. Les données semblent cependant insuffisantes afin que l'on puisse les recommander[1,7]. Il y a aussi l'application de chaleur et la prise d'acide salicylique en comprimés, qui devront toutefois être étudiées davantage avant de pouvoir être conseillées[8].

Aussi, dans le cas où l'inconfort dû aux lésions ne serait pas soulagé par les produits cités précédemment, d'autres possibilités peuvent être offertes aux patients. Des analgésiques topiques, tels que la benzocaïne (Anbesol Cold Sore[MD]) et la tétracaïne (Viractin Gel[MD]), peuvent diminuer la sensation de brûlure et de picotement pour une courte période. Leur utilisation est cependant peu recommandée puisqu'ils peuvent provoquer une irritation ou une réaction d'hypersensibilité[4]. L'utilisation d'analgésiques oraux, comme l'ibuprofène et l'acétaminophène, peut donc être conseillée afin de soulager la douleur[2,4]. L'application de glace pendant quelques minutes sur les lésions pourrait aussi s'avérer utile, particulièrement chez les patients présentant des contre-indications à l'utilisation de tels analgésiques[1].

Bref, l'herpès labial peut généralement être soulagé avec des produits en vente libre. Cependant, les différents produits n'ont pas fait l'objet d'études comparatives. Il faut donc conseiller un traitement individualisé pour chaque patient. Il faut aussi noter que, bien que non abordés dans cet article, d'autres traitements pouvant s'avérer plus efficaces (par exemple, les antiviraux oraux) sont accessibles sur ordonnance.

Quand adresser à un médecin ?

Il est important d'adresser les patients à un médecin dans le cas où les lésions sont sévères ou présentes depuis plus de 14 jours. La même conduite est de mise s'il y a surinfection, si le patient souffre de flambées d'herpès labial plus de six fois par an et s'il est immunosupprimé, diabétique ou âgé de moins de 12 ans[4,8].

II- XÉROSTOMIE

La xérostomie se définit comme une sécheresse de la bouche due à une diminution de la production de salive. Elle est habituellement une conséquence de la prise d'un médicament ou d'une pathologie sous-jacente. Elle touche particulièrement la population gériatrique, affectant jusqu'à 20 % des personnes âgées. Ce phénomène est probablement davantage lié au fait que ces patients prennent plus de médicaments plutôt qu'à leur âge[9,10].

Présentation clinique

Bien que généralement bénigne, la xérostomie peut, dans certains cas, avoir un impact important sur la qualité de vie des patients. En effet, elle peut engendrer de la douleur ainsi que des problèmes de voix, de mauvaise haleine, de déglutition et de mastication. De plus, elle peut altérer les capacités gustatives et favorise une mauvaise santé buccale[9,11,12,13]. La xérostomie pourrait même augmenter le risque de contrac-

Tableau I
Pathologies susceptibles de causer de la xérostomie[9,14]

Syndrome de Sjögren	Transplantation de moelle osseuse
Amylose	Déficience nutritionnelle
Sarcaïdose	Trouble thyroïdien
VIH	Paralysie
Arthrite rhumatoïde	Anxiété
Lupus systémique érythémateux	Cirrhose biliaire
Diabète	Insuffisance pancréatique
Hypertension	Déshydratation
Fibrose kystique	Dépression

« Puisque la xérostomie favorise la détérioration des dents et des muqueuses, les patients devraient se brosser les dents au moins deux fois par jour avec une brosse à dents à soie souple. »

ter des candidoses oro-pharyngées[9,12,14]. Il existe cependant quelques mesures non pharmacologiques et plusieurs produits en vente libre qui peuvent nous permettre d'offrir un soulagement rapide et efficace à nos patients.

Étiologie

Il existe de nombreuses causes possibles à la xérostomie. D'abord, certaines pathologies peuvent engendrer un tel problème chez les patients. L'une des étiologies les plus fréquentes est le syndrome de Sjögren, une maladie auto-immune inflammatoire qui affecte, entre autres, les glandes salivaires. Pour avoir un aperçu des autres pathologies qui peuvent causer de la xérostomie, le lecteur est prié de consulter le **tableau I**. De plus, des traumas à la tête et au cou ainsi que des traitements de radiothérapie sont aussi mentionnés dans la littérature médicale comme étant des causes fréquentes de sécheresse buccale[9].

La majorité des cas de xérostomie sont cependant secondaires à l'utilisation d'un médicament. En effet, plusieurs centaines de médicaments peuvent être impliqués dans la manifestation de ce problème. La production de salive étant régulée par l'activité de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques M3, la plupart des médicaments qui causent de la sécheresse buccale ont un effet sur ces mêmes récepteurs. Le **tableau II** présente les classes médicamenteuses les plus fréquemment en cause.

Traitement

Mesures non pharmacologiques

Il existe certains trucs que nous pouvons conseiller à nos patients souffrant de xérostomie. Le premier est l'hygiène buccale. En effet, puisque la xérostomie favorise la détérioration des dents et des muqueuses, les patients devraient se brosser les dents au moins deux fois par jour avec une brosse à dents à soie souple. Pour les gens qui portent un dentier, il est important que celui-ci soit nettoyé convenablement et de façon quotidienne. Tous les patients devraient aussi examiner l'intérieur de leur bouche tous les jours et, si des taches ou des lésions sont notées, ils doivent être adressés à un dentiste[9,10]. De plus, le tabac, le café, les boissons gazeuses et l'alcool augmenteraient l'intensité des symptômes[10,13]. Leur consommation devrait donc être déconseillée. Enfin, il peut être utile d'utiliser un humidificateur dans la chambre à coucher[13].

Afin de soulager l'inconfort dû à la sécheresse buccale, les méthodes suivantes peuvent être utilisées[9,14]:

- Boire régulièrement de petites quantités d'eau
- Sucer des glaçons
- Mâcher de la gomme sans sucre
- Sucer des bonbons sans sucre

Substituts de salive

Les substituts de salive sont en vente libre et peuvent, dans la majorité des cas, offrir un soulagement efficace et durable pour les patients. Cependant, peu d'études ont été menées sur leur efficacité. Ces produits ne stimulent pas la production des glandes salivaires, mais miment la sensation que crée la salive produite par celles-ci[9]. Il est donc important de mentionner au patient que le substitut de salive ne traitera pas la xérostomie; il ne fera qu'en soulager les symptômes. En général, il est constitué d'un agent viscosifiant, comme la carboxyméthylcellulose, de minéraux et d'agents de conservation[9]. On l'applique généralement 1 à 2 fois par jour au besoin. Parmi les produits les plus couramment trouvés dans les pharmacies, notons le Moi-Stir^MD^, composé d'électrolytes habituellement présents dans la salive, et le Mouth Kote^MD^ Spray, qui contient de l'eau, du xolitol, du sorbitol et de la *yerba santa*, produit naturel sur lequel peu de données sont disponibles en ce qui a trait à la xérostomie[7,14]. Il y a aussi le Oral Balance Gel^MD^. Celui-ci est composé d'un polymère synthétique, le polyglycérylméthacrylate, et d'enzymes salivaires. Il doit simplement être appliqué au besoin sur la langue[9,14].

Dentifrices

Il existe des dentifrices spécialement conçus pour soulager la xérostomie. Le produit que l'on trouve le plus souvent sur les tablettes est le Biotene Dry Mouth Toothpaste^MD^. Il est lui aussi composé d'enzymes salivaires. Les patients doivent l'utiliser tel un dentifrice au moins deux fois par jour et il peut être combiné à un substitut de salive[9,14].

En outre, il existe certains traitements sous ordonnance, tels que la pilocarpine, qui peuvent représenter des solutions de rechange pour les patients ayant une xérostomie réfractaire aux traitements en vente libre. Ces traitements ne seront cependant pas abordés dans cet article[9].

Conclusion

L'herpès labial peut généralement être soulagé avec des produits en vente libre. Il est cependant important de se rappeler que les traitements doivent être employés dès le début des symptômes, mais qu'ils n'empêcheront pas l'apparition de la lésion. Quant à la xérostomie, il s'agit d'un problème qui peut être très dérangeant pour les patients. Dans la mesure où la majorité des traitements sont offerts sans ordonnance, le pharmacien a un rôle primordial dans sa prise en charge. ■

Tableau II
Liste non exhaustive des médicaments susceptibles de causer de la xérostomie[9,12,14,15]

Classe thérapeutique	Exemples
Antihistaminiques de 1re génération	Diphenhydramine, chlorphéniramine
Antidépresseurs tricycliques	Amitryptiline, imipramine
Inhibiteurs du système de recaptage de la sérotonine	Citalopram, paroxétine, fluoxétine
Antispasmodiques	Oxybutinine, toltérodine, solifénacine
Agents antiparkinsoniens	Benztropine, procyclidine
Sédatifs	Propofol, butalbital
Antiémétiques	Ondansétron, prochlorpérazine
Anxiolytiques	Lorazépam, diazépam, clonazépam
Relaxants musculaires	Cyclobenzaprine, méthocarbamol
Analgésiques	Morphine, hydromorphone, codéine
Antidiarrhéiques	Lopéramide
Antipsychotiques	Quétiapine, clozapine, halopéridol, rispéridone
Bronchodilatateurs	Tiotropium, ipratropium
Antihypertenseurs	Hydrochlorotiazide, furosémide, nifédipine

Références

1. **Mantha MM.** Passeport Santé. Herpès labial. [En ligne. Page consultée le 15 août 2010.] www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=herpes_labial_ pm
2. **Vender R, Kuehl B.** Herpès labial (feux sauvages). Skin Therapy Letter, avril 2006; 1(1): 4-5. [En ligne. Page consultée le 15 août 2010.] www.skinpharmacies.ca/1_fr.pdf
3. **Skin care guide.** Cold sores. [En ligne. Page consultée le 15 août 2010.] www.coldsores.ca/about/index.html
4. **Paterson J, Kwong M.** Recurrent herpes labialis. Assessment and non-prescription treatment. [En ligne. Page consultée le 16 août 2010.] www.pharmacyresource.ca/recurrent_herpes_labialis.pdf
5. **Sacks SL, Thisted RA, Jones TM, et coll.** Docosanol 10 % Cream Study Group. Clinical efficacy of topical docosanol 10 % cream for herpes simplex labialis : A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol, août 2001; 45(2): 222-30.
6. **Koytchev R, Alken RG, Dundarov S.** Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring herpes labialis. Phytomedicine, octobre 1999; 6(4): 225-30.
7. **Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, et coll.** Pharmacist's letter/ Prescriber's Letter Natural medicine comprehensive database. 4e Édition. Stockton, Canada. Therapeutic research faculty; 2002.
8. **Conklin JS.** Cold Sores (*Herpes Labialis*). Dans: Repchinsky C. Patient Self Care: Helping patients make therapeutic choices, 2e édition. Ottawa; Canadian Pharmacist association 2010: 889-96.
9. **Bartels CL.** Xerostomia information for dentists. The oral cancer foundation. [En ligne. Page consultée le 16 août 2010.] www.oralcancerfoundation.org/dental/xerostomia.htm
10. **Napeñas JJ, Brennan MT, Fox, PC.** Diagnosis and treatment of xerostomia. The Nippon Dental University. Odontology 2009; 97: 76-83.
11. **Bhide SA, Miaha AB, Harringtona KJ, et coll.** Radiation-induced Xerostomia : Pathophysiology, Prevention and Treatment. Clinical Oncology, décembre 2009; 21 (10): 737-44.
12. **American Dental Association.** Dry mouth. [En ligne. Page consultée le 17 août 2010.] www.ada.org/3014.aspx?currentTab=1
13. **Mayo Clinic.** Dry mouth. [En ligne. Page consultée le 17 août 2010.] www.mayoclinic.com/health/dry- mouth/HA00034/DSECTION=symptoms
14. **Kyritsis V.** Dry Mouth. Dans: Repchinsky C. Patient Self Care: Helping patients make therapeutic choices, 2e édition. Ottawa; Canadian Pharmacist association 2010: 910-18.
15. **Association des pharmaciens du Canada.** Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS). 44e édition. Ottawa : APhC; 2009.

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

5) Lequel des énoncés suivants concernant l'herpès labial est vrai ?

A. Une infection par le virus herpès simplex au niveau labial ne peut pas se transmettre au niveau génital.
B. Certains produits en vente libre permettent d'accélérer la guérison des lésions causées par le virus herpès simplex.
C. Les analgésiques oraux tels que l'acétaminophène sont inutiles pour soulager des symptômes associés à l'herpès labial.
D. L'herpès labial se transmet seulement lorsqu'il y a présence de lésions.
E. Les analgésiques locaux comme la tétracaïne sont des choix de première intention pour le soulagement des symptômes associés à l'herpès labial.

6) Lequel des énoncés suivants concernant la xérostomie est vrai ?

A. La xérostomie est un problème bénin qui ne présente pas de risque pour la santé des patients.
B. Les mesures alimentaires suivantes sont suggérées : éviter les aliments épicés, l'alcool, le café, les aliments acides et les aliments salés.
C. La majorité des cas de xérostomie sont causés par une pathologie sous-jacente.
D. Les antihistaminiques de 2e génération causent souvent de la xérostomie.
E. Il est difficile de comparer les traitements en vente libre, car peu d'études ont été effectuées quant à leur efficacité.

Veuillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 66 ▶

Chers collègues pharmaciens et pharmaciennes



Nous tenons à vous remercier sincèrement pour l'intérêt que vous avez porté à notre projet

«l'Apothicaire de poche – Édition 2010»

La vente de ce guide pratique nous a permis d'amasser suffisamment de profits pour effectuer des dons auprès de deux organismes.

En effet, des dons de 2 500 $ et de 4 500 $ ont été faits à la Fondation Michel-Sarrazin et la Fondation Opération Enfant-Soleil, respectivement. Ces dernières furent choisies par les résidents ayant participé au projet. Sans vos encouragements, cela n'aurait pu être possible. Nous sommes fiers des résultats obtenus à la suite d'un long travail.

En nos noms personnels ainsi qu'au nom de tous les résidents en pharmacie d'hôpital de la promotion 2009-2010 de l'Université Laval, encore une fois, merci !

Emilie Bachand-Duval et Isabelle Couture,
co-responsables du projet
Les résidents en pharmacie d'hôpital,
promotion 2010

Aspects moteurs et traitements

La maladie de Parkinson (1re partie)

La maladie de Parkinson (MP) est une affection neurodégénérative progressive qui peut entraîner des incapacités fonctionnelles significatives. Les atteintes motrices, comme le tremblement de repos, la rigidité et la bradykinésie, sont très incommodantes pour les patients. Les stratégies pharmacologiques comprennent la lévodopa (L-Dopa), les agonistes de la dopamine (DA), les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase de type B (IMAO-B), les anticholinergiques, l'amantadine et la combinaison de ces classes médicamenteuses. La L-Dopa reste le traitement le plus efficace pour traiter la maladie, mais son utilisation à long terme est limitée par les complications motrices et les dyskinésies.

Cette première partie passera en revue les aspects moteurs de la MP, les traitements, ainsi que les complications liées à l'utilisation de la L-Dopa.

Épidémiologie

La MP, avec une prévalence de 0,2 % à 0,3 % et affectant plus de 1 % de la population de plus de 60 ans, est la deuxième maladie neurodégénérative en importance après la maladie d'Alzheimer[1-3]. L'incidence de cette maladie ne cesse de croître étant donné le vieillissement de la population. On estime que le nombre de patients parkinsoniens atteindra entre 8,7 et 9,3 millions en 2030[4]. L'incidence est plus élevée chez l'homme que chez la femme, mais il existe une variabilité en ce qui concerne les études d'incidence et de prévalence[5]. L'âge moyen du début des symptômes est de 60 ans[6]. La prévalence augmente de 4 à 5 % chez les personnes de plus de 80 ans[7]. Toutefois, plus rarement, les premiers symptômes peuvent se manifester entre 21 et 40 ans (*young-onset Parkinson's disease*) et même parfois avant l'âge de 21 ans (Parkinson juvénile)[8]. Seulement 5-10 % des patients débutent la maladie avant l'âge de 40 ans[9].

Signes et symptômes

La MP se caractérise par une triade de symptômes moteurs comprenant les tremblements au repos, la bradykinésie et la rigidité musculaire[10-12]. L'akinésie, la micrographie, l'hypophonie, la dysphagie, l'instabilité posturale et le trouble de la marche sont aussi associés à cette maladie. Les symptômes initiaux sont unilatéraux, mais deviennent bilatéraux lorsque la maladie progresse. Avec le temps, les symptômes moteurs, incluant les symptômes axiaux, ainsi que les symptômes non moteurs deviennent plus débilitants, affectant progressivement la qualité de vie[13]. Règle générale, les patients n'ont pas besoin d'être atteints de chacun de ces symptômes pour obtenir un diagnostic de MP. La maladie est plutôt une combinaison de symptômes. Environ 25 % des patients n'ont pas de tremblements[14] et la présentation clinique de la maladie peut varier d'un patient à l'autre. L'apparition des symptômes est généralement asymétrique et commence souvent par les tremblements de repos[1,13].

Physiopathologie

La perte de contrôle des mouvements volontaires est due à la mort lente et progressive des neurones dopaminergiques (DAergiques) dans la substance noire compacte (SNc) et de ses projections au *striatum*[15,16]. La DA est une catécholamine synthétisée à partir de la tyrosine, un acide aminé transporté à travers la barrière hémato-encéphalique jusqu'aux neurones dopaminergiques. Ce neurotransmetteur est impliqué dans trois voies principales, soit les voies nigrostriatales, mésocorticolimbiques et tubéro-infundibulaires[17-19]. Dans la MP, c'est la voie nigrostriatale qui dégénère[20]. La perte de ces neurones affecte alors la transmission et l'intégration d'informations par les noyaux gris centraux, principaux responsables du contrôle moteur[21,22]. Les symptômes de la MP sont principalement dus au déficit en DA au *striatum* et commencent à se manifester lorsque 50 % des neurones DAergiques nigrostriataux ont dégénéré et que 80 % de la DA est perdue[23]. Des pertes neuronales significatives sont également observées au niveau du *locus coeruleus* (neurones noradrénergiques), du cortex frontal et du tronc cérébral (neurones cholinergiques), du noyau raphé (neurones sérotoninergiques) et du *globus pallidus*. De plus, des neurones DAergiques en périphérie du système nerveux central, comme au niveau du bulbe olfactif ou de la paroi intestinale, sont affectés[18,19]. En plus de la mort neuronale, la MP se caractérise aussi par la formation de corps et de neurites de Lewy dans les cellules DAergiques survivantes[24].

Texte rédigé par **Nicolas Morin**, B. Pharm., M.Sc., Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA), Hôpital de l'Enfant-Jésus et Centre de recherche du CHUL (CHUQ), Endocrinologie moléculaire et oncologique, **Josée Delisle**, B. Pharm., M.Sc., Hôpital de l'Enfant-Jésus, et **Vincent Jourdain**, B.Sc., M.Sc., Centre de recherche du CHUL (CHUQ), Endocrinologie moléculaire et oncologique.

Texte original soumis le 21 janvier 2011.

Texte final remis le 12 février 2011.

Révision : Dre Mélanie Langlois, MD, FRCPC, neurologue, Hôpital de l'Enfant-Jésus et Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA), et Chantal Duquet, pharmacienne.

Tableau I
Les agonistes dopaminergiques[51,69-71]

Agonistes	Affinité récepteur DA D2	D1	Demi-vie (h)	Liaison protéique (%)	Biodisponibilité (%)
Bromocriptine*	D2 > D3	-	3-8	95	3-6
Cabergoline*	D3 > D2	+	64-105	41	50-80
Apomorphine	D3 > D2	+	0,5-1	nd	100
Pramipexole	D3 > D2	+	7-13	20	90
Ropinirole	D3 > D2	-	6-7	10-40 %	50

* dérivé de l'ergot nd : non disponible D1, D2, D3 : sous-types de récepteurs de dopamine

Étiologie

À ce jour, la cause exacte de la MP demeure inconnue[25]. Cependant, plusieurs hypothèses montrent qu'elle découle de la dégénérescence des neurones DAergiques. Certains cas se sont développés à la suite d'un traumatisme crânien ou d'un stress émotionnel extrême[1]. Le principal facteur de risque est l'âge. Une association a été rapportée entre la MP et le traumatisme crânien, l'ingestion de l'eau de puits, la vie en milieu rural, les herbicides et insecticides. Les toxines, incluant le MPTP, peuvent produire un parkinsonisme similaire, mais non identique à la MP[6]. Plusieurs mécanismes, tels que les toxines environnementales, la neuroinflammation, les mutations génétiques, le stress oxydatif et les dysfonctions mitochondriales sont proposés pour expliquer les causes de la MP[26,27]. Il semble qu'elle soit d'origine multifactorielle, provenant d'une combinaison de prédispositions génétiques et d'exposition aux toxines environnementales[15,28].

Certains médicaments peuvent causer un parkinsonisme réversible. Les agents les plus fréquemment en cause sont les neuroleptiques, comme le prochlorpérazine, et d'autres antagonistes de la dopamine comme le métoclopramide. Les dépléteurs dopaminergiques comme la tétrabénazine, les inhibiteurs calciques, comme le flunarizine, le cinnarizine, le valproate de sodium , la cordarone, la cyclosporine, la trazodone, le bupropion et la cimétidine, ont été impliqués[29,6]. Les préparations de plantes, telles que le kava du Sud-Ouest Pacifique ou la racine indienne serpent Rauwolfi, peuvent également provoquer un syndrome parkinsonien. De plus, le tabagisme a été associé à une plus faible incidence de la maladie de Parkinson dans plusieurs études et il en va de même pour la consommation de caféine[6].

Diagnostic

Le diagnostic de la MP repose sur le questionnaire et l'examen physique neurologique. Il n'existe pas de tests paracliniques pour confirmer le diagnostic. Celui-ci repose sur la présence de deux des trois symptômes de la triade et d'une réponse significative à la L-dopa. On doit exclure les autres causes de parkinsonisme. Il peut donc être difficile de diagnostiquer la MP, surtout chez les personnes âgées ou au stade précoce de la maladie. On rapporte que 5 à 10 % des patients atteints de la MP ont un diagnostic erroné[30]. À l'inverse, jusqu'à 20 % des patients diagnostiqués ont en fait un autre diagnostic à l'autopsie, comme l'atrophie multisystème, la paralysie supranucléaire progressive, la maladie d'Alzheimer et les maladies cérébrovasculaires. Selon la réponse clinique, la L-Dopa peut aider à confirmer le diagnostic de la MP[31].

Échelles de mesure de la MP

L'outil qui demeure le mieux accepté pour évaluer les symptômes de la MP est l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*[32]. Cette échelle est considérée comme un standard, étant donné sa fiabilité et sa validité démontrée[33]. Les différentes sections évaluent plusieurs dimensions de la maladie, telles que la sphère cognitive et l'humeur, les activités de la vie quotidienne, les symptômes moteurs et les complications motrices[32,34,35]. Les dyskinésies induites par la L-Dopa (DIL) peuvent varier en fonction du patient, de la progression de la maladie ou encore du traitement pharmacologique[36]. Il existe plusieurs échelles pour évaluer les dyskinésies sur les plans de la distribution anatomique, des caractéristiques de la dyskinésie, de la durée, de l'intensité, du handicap et de la perception du patient[37].

Tableau II
Agents pharmacologiques pour le traitement de la maladie de Parkinson[60,67,72,73]

Médicaments	Dose initiale	Ajustement	Dose maximale
L-DOPA/CARBIDOPA			
Forme régulière	100/25 mg id ou bid 1/2 comprimé tid	1/2 à 1 comprimé par jour	1600 mg L-Dopa
Forme à libération prolongée	200/50 mg bid	Les doses et l'intervalle peuvent être ↑ ou ↓ aux 3 jours	1600 mg L-Dopa
AGONISTES DOPAMINERGIQUES			
Bromocriptine	1,25 mg bid	2,5 mg/jr aux 14 à 28 jours	100 mg
Pramipexole	0,125 mg tid	0,375 mg/jr après 1 semaine, puis ↑ 0,75 mg/jr par semaine	4,5 mg
Ropinirole	0,25 mg tid	↑ 0,75 mg/semaine x 4 semaines, puis ↑ 1,5 mg par semaine jusqu'à la dose de 9 mg, puis à 3 mg par semaine à une dose totale de 24 mg	24 mg
Apomorphine	Dose test et traitement : 0,2 ml tid, qid ou 5 fois par jour	0,1 mL après quelques jours	2 mL/jr
INHIBITEURS DE LA COMT			
Entacapone	200 mg avec chaque dose de L-Dopa/carbidopa	Ajuster avec la L-Dopa/carbidopa	1600 mg
Tolcapone	100 mg tid	↑ à 200 mg tid si nécessaire	600 mg
INHIBITEURS DE LA MAO-B			
Sélégiline	5 mg bid	Non nécessaire	10 mg
Sélégiline à dissolution rapide	1,25 mg die	2,5 mg die après 6 semaines	2,5 mg
Rasagiline	Monothérapie : 1 mg die Polythérapie : 0,5 mg die	1 mg die si nécessaire	0,5-1 mg
ANTICHOLINERGIQUES			
Trihexyphénidyle	1 mg die à bid	0,5-1 mg/jr à chaque 3 à 5 jours	15 mg
Benztropine	0,5 mg die	0,5 à 1 mg à chaque 5 à 6 jours	6 mg
ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR NMDA			
Amantadine	100 mg die	100 mg bid après 1 semaine	300 mg

Traitements chirurgicaux

Les patients avec des fluctuations motrices de dyskinésies invalidantes, avec des tremblements sévères et une atteinte de la qualité de vie, et qui sont réfractaires aux traitements pharmacologiques, peuvent être candidats à la chirurgie. Comme traitements chirurgicaux, il existe le traitement lésionnel et la stimulation cérébrale profonde (SCP).

Tout d'abord, le traitement lésionnel consiste à faire des lésions dans une région précise du cerveau afin de contrôler les symptômes. Il est également possible d'utiliser ce traitement pour contrôler les DIL[38]. L'avantage principal du traitement lésionnel est la faisabilité de la procédure. La pallidotomie unilatérale permet l'amélioration significative des symptômes moteurs et la diminution de la LID de 50 à 92 % du côté controlatéral[39].

Pour ce qui est de la SCP, elle se définit par l'insertion d'une électrode contenant quatre contacts électriques. L'activation d'un ou plusieurs contacts crée une stimulation électrique qui modifie l'activité cérébrale du tissu stimulé. La réponse varie selon les paramètres de stimulation (voltage, fréquences et largeur d'impulsion). Comparativement à la lésion, la SCP est une procédure chirurgicale réversible et non ablative. Son avantage majeur est qu'il est possible de modifier les paramètres de stimulation pour optimiser la réponse clinique[40,41] . En contrepartie, la SCP demande initialement des ajustements fréquents des paramètres de stimulation et donc, un suivi serré. Il existe un risque d'infection plus élevé que la lésion, et également un risque d'hémorragie cérébrale. D'autre part, la stimulation est très dispendieuse (environ 40 000 $)[42], nécessite un remplacement de batterie[43] et certains bris de matériel peuvent survenir[44] exigeant une nouvelle opération dans certains cas.

Traitements médicamenteux

Les traitements pharmacologiques actuels ne peuvent ralentir la progression de la maladie. Le but est de soulager les symptômes, ainsi que d'améliorer la qualité de vie et les capacités fonctionnelles des patients. La thérapie reste encore purement symptomatique[23]. Le choix de l'agent dépend d'une combinaison de facteurs, dont l'efficacité relative et le profil d'effets indésirables des médicaments, ainsi que les comorbidités et les préférences des patients. Le traitement est généralement initié lorsque les symptômes de la MP interfèrent avec le fonctionnement quotidien du patient[45,46]. Les options de traitement comprennent la combinaison L-Dopa et carbidopa/bensérazide, les IMAO-B, les agonistes de la dopamine, les ICOMT, les anticholinergiques et l'amantadine[23].

Lévodopa (L-Dopa)

La L-Dopa, en combinaison avec un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique, est le traitement le plus efficace[47]. La L-Dopa est capable de rétablir les niveaux de DA au cerveau et de restaurer la transmission DAergique au *striatum*[48]. Elle améliore de façon significative la rigidité et la bradykinésie, mais les tremblements sont souvent difficiles à traiter[6]. La parole, la déglutition et l'instabilité posturale peuvent s'améliorer initialement, mais les symptômes axiaux deviennent généralement plus difficiles à contrôler avec l'évolution de la maladie. Bien que la L-Dopa demeure l'agent le plus utilisé et le plus efficace, on rapporte que 36 % des patients développeront des dyskinésies après 4-6 ans de traitement et environ 88 %, après 9 ans[25,49].

Le temps de demi-vie de la L-Dopa est d'environ 1,5 heure en présence d'un inhibiteur de la décarboxylase (AADC) et d'environ 1 heure sans inhibiteur de la décarboxylase[50-52]. Ainsi, les inhibiteurs de la décarboxylase réduisent les effets indésirables périphériques DAergiques tels que l'hypotension orthostatique et les nausées et augmentent les concentrations de la L-Dopa au cerveau[53]. L'augmentation de la biodisponibilité obtenue au moyen de l'inhibiteur d'AADC réduit également la quantité requise de lévodopa[50]. Cette biodisponibilité est inférieure à 1 % en l'absence d'un inhibiteur de la décarboxylase[51]. Toutes les formulations de L-Dopa contiennent un inhibiteur de la décarboxylase. Le ratio carbidopa: L-Dopa était initialement 1:10, mais a été augmenté à 1:4 en raison des avantages pharmacocinétiques et d'une diminution des effets indésirables[51]. L'absorption du médicament au niveau de l'intestin grêle est rapide et irrégulière. Elle peut également être réduite dans la MP puisque la motilité gastrique est ralentie[51,54]. Après avoir pris un comprimé de L-Dopa, cette dernière est activement transportée de l'intestin grêle vers le sang grâce à des acides aminés. Ensuite, seule une petite fraction du médicament atteint le cerveau. Une fois passée à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE), la L-Dopa est rapidement transformée en DA par l'acide L-aminé aromatique décarboxylase[55]. Quinze à trente minutes après avoir reçu une dose orale de L-Dopa, le patient peut noter une amélioration des ses symptômes[56]. Les repas riches en protéines peuvent réduire l'absorption du médicament puisque les acides aminés peuvent rivaliser avec la L-Dopa lors du passage à travers la muqueuse intestinale et la BHE[52]. Alors, la prise de la L-Dopa une heure avant ou après les repas est préférable. Dans certains cas seulement, il est suggéré de prendre la L-Dopa avec les repas afin de prévenir les nausées.

La concentration de L-Dopa peut être affectée en raison d'interactions pharmacocinétiques, avec les médicaments qui modifient la vidange gastrique, comme les antiacides[51]. La neutralisation de l'acide gastrique par les antiacides peut également conduire à la dissolution incomplète des comprimés qui aurait comme conséquence une absorption incomplète[50]. Les traitements visant à améliorer la vidange gastrique peuvent permettre une réponse plus prévisible à la L-Dopa[54]. Les suppléments de fer peuvent aussi diminuer l'absorption de la L-Dopa et devraient être pris au moins deux heures avant ou après celui-ci[55].

Par ailleurs, la dose quotidienne totale de la L-Dopa doit être individualisée en ajustant la dose et la fréquence d'administration[51]. Une dose initiale typique est 50 mg de L-Dopa et 12,5 mg d'un inhibiteur de la décarboxylase (bensérazide ou carbidopa) trois fois par jour. Afin d'obtenir une inhibition maximale au niveau périphérique, la dose de l'inhibiteur de la décarboxylase nécessaire doit être d'au moins 75 mg/jr. Cela permettra également d'éviter les effets indésirables périphériques de la L-Dopa[53,55]. Après l'initiation du traitement, la dose de L-Dopa est titrée sur plusieurs semaines jusqu'à ce que le patient obtienne une réponse satisfaisante. Il est courant de devoir augmenter la dose jusqu'à 400 à 800 mg/jr répartis en trois ou quatre doses. Si les signes et symptômes ne sont pas contrôlés par une dose quotidienne de plus de 1000 mg, la possibilité d'un diagnostic erroné devrait être envisagée[55]. La réponse à la L-Dopa se modifie lors d'une prise chronique due à l'augmentation de la sensibilité des récepteurs cérébraux à la L-Dopa et à la diminution de la durée d'action de chaque prise de médicaments. Ces deux particularités entraîneront des fluctuations et des dyskinésies. Afin d'améliorer le traitement, il est possible d'ajuster la dose, l'intervalle entre les doses ou d'ajouter un médicament d'appoint. Pour éviter des effets indésirables lors d'une modification des doses, ces dernières devraient être augmentées ou diminuées progressivement. De plus, l'arrêt de la L-Dopa doit être effectué progressivement, sinon il y a un risque d'hyperthermie sévère et de syndrome neuroleptique malin[31].

Parmi les effets secondaires, la L-Dopa peut provoquer des nausées, des vomissements et de l'hypotension orthostatique. Ces effets indésirables peuvent être réduits si la dose a été ajustée progressivement[6,55]. Il est possible de prévenir ces effets secondaires en utilisant de la dompéridone 10 à 20 mg trois ou quatre fois par jour[57]. De plus, les fluctuations, la dyskinésie et la dystonie font partie des problèmes moteurs possibles. L'utilisation de la L-Dopa peut également entraîner des effets secondaires psychiatriques et neuropsychiatriques[6,58].

La formulation à libération prolongée de la L-Dopa a été développée afin de maintenir un profil plasmatique de L-Dopa plus stable et de réduire les fluctuations motrices[59]. Cependant, en pratique, cette approche conduit souvent à la réémergence des symptômes dus à une absorption erratique et à un facteur imprévisible de biodisponibilité[54,59]. La biodisponibilité de la formulation à libération contrôlée est diminuée

d'environ 25 % et n'ajoute aucun avantage au point de vue des complications motrices par rapport à la formulation la libération régulière[53,55].

La DuoDopa[MD] est une association de L-Dopa et de carbidopa sous forme de gel. Ce dernier est administré directement dans la partie proximale de l'intestin grêle à l'aide d'une pompe. Ce traitement est utilisé chez les patients atteints de la MP à un stade avancé lorsque la maîtrise des symptômes moteurs invalidants et sévères n'est pas satisfaisante avec la médication *per os*[31]. La DuoDopa[MD] est libéré en continu tout au long de la journée. La quantité de médicament dans le sang devient plus constante et les fluctuations motrices sont réduites[60]. Les effets secondaires de la DuoDopa[MD] sont similaires à ceux observés avec les comprimés de L-Dopa/carbidopa sauf pour les complications reliées à la technique chirurgicale et l'appareillage.

Une combinaison triple de L-Dopa, de carbidopa et d'entacapone a récemment été introduite sur le marché (Stalevo[MD]). Le comprimé permet de réduire le nombre de comprimés à prendre. Les teneurs disponibles exprimées en concentration de L-Dopa sont de 50, 75, 100, 125 et 150 mg par comprimé, avec des teneurs variées en carbidopa et une teneur fixe de 200 mg d'entacapone[60].

Physiopathologie des dyskinésies induites par la L-Dopa (DIL)

Les DIL sont caractérisées par l'apparition de mouvements involontaires. Il existe trois types de DIL : les dyskinésies de milieu de dose, les dyskinésies de début et de fin de dose et les dystonies de période *off*[61]. Les dyskinésies de milieu de doses sont les plus fréquentes. Elles se caractérisent par des mouvements choréiformes lorsque les niveaux de DA provenant de la L-Dopa sont à leur maximum[62].

Avec l'évolution de la maladie, les patients peuvent développer des dyskinésies diphasiques qui surviennent au début ou à la fin d'une dose ou lorsque la concentration du médicament augmente ou diminue. Ce type de dyskinésie peut être choréiforme ou dystonique. Les dystonies de période *off* peuvent apparaître le matin au lever et se présentent comme une posture dystonique douloureuse caractérisée par une flexion ou une inversion de la cheville ou une extension des orteils[61]. Les DIL s'installent en moyenne 3 à 5 ans après l'initiation d'un traitement quotidien à la L-Dopa[63]. Lorsque les DIL se manifestent, elles sont généralement irréversibles malgré l'arrêt de la dopa-thérapie. En effet, même après plusieurs semaines d'arrêt, une seule dose de L-Dopa peut induire à nouveau des DIL.

Agonistes dopaminergiques

La deuxième catégorie de traitement médicamenteux est la classe des agonistes DAergiques : la bromocriptine (Parlodel[MD]), la cabergoline (Dostinex[MD]), le pramipexole (Mirapex[MD]), le ropinirole (Requip[MD]) et l'apomorphine (**tableau I**)[64]. Bien que la L-Dopa s'est avérée plus efficace que les agonistes DAergiques dans le traitement moteur, ces médicaments induisent moins de complications motrices[45,61]. Ceci pourrait être expliqué par une stimulation moins pulsatile des récepteurs de la DA en raison de la plus longue demi-vie des agonistes de la DA par rapport à la L-Dopa. Cependant, le risque d'effets secondaires est plus élevé[28]. Elles sont néanmoins utilisées en première intention chez le sujet jeune afin de retarder l'utilisation de la L-Dopa[3].

Les effets indésirables associés aux agonistes de la dopamine peuvent être classés selon leur sous-classe : dérivés de l'ergot (bromocriptine et la cabergoline) ou non-dérivés de l'ergot (apomorphine, le pramipexole et le ropinirole). Plus spécifiquement à leur sous-type, les dérivés de l'ergot sont associés à un risque de complications telles que les ulcères gastroduodénaux et la fibrose pulmonaire[65] et rétropéritonéale, et la valvulopathie cardiaque. Pour ces raisons, ils ne sont pas utilisés en première ligne de traitement[30]. Lorsqu'ils sont prescrits, les patients devraient subir un dosage de la vitesse de sédimentation et de la créatinine, une radiographie pulmonaire ainsi qu'une échographie cardiaque qui est à faire avant l'initiation du traitement et périodiquement par la suite[6].

Les agonistes dopaminergiques sont associés à un risque accru de troubles du contrôle des impulsions tels que le jeu pathologique, les dépenses excessives, l'hyperalimentation et l'hypersexualité[45,54]. La prudence est de mise, d'autant plus lorsque ces médicaments sont prescrits à des jeunes hommes et aux patients ayant des antécédents de troubles de l'humeur, d'abus d'alcool ou de troubles obsessifs compulsifs puisqu'ils sont particulièrement vulnérables[58]. Les agonistes de la DA peuvent également causer des effets indésirables comme des nausées, des vomissements, de l'hypotension orthostatique, de la constipation, de la confusion, de la psychose, des hallucinations, de l'œdème des membres inférieurs et de la narcolepsie. Les agonistes de la dopamine ont été associés à des attaques de sommeil et à une somnolence diurne excessive. Cette somnolence peut être partiellement renversée avec du modafinil. Le patient devrait s'abstenir de conduire lors de la période de titrage du médicament ou s'il présente de la somnolence[65].

L'apomorphine est un agoniste dopaminergique extrêmement efficace, mais sa courte demi-vie et ses effets secondaires associés à l'administration par voie orale sont un obstacle à son utilisation[21]. L'apomorphine *per os* a une faible biodisponibilité tandis que celle de la forme injectable est de près de 100 %. La forme injectable est utilisée à un stade avancé comme thérapie de sauvetage. Le temps de demi-vie, après une injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, est d'environ 35 minutes et le temps pour atteindre la concentration maximale (Tmax) est d'environ 10 minutes. Le début et la durée d'action sont de quelques minutes et d'environ une heure respectivement. Les concentrations plasmatiques d'apomorphine sont également relativement stables pendant la perfusion sous-cutanée[51]. Le prurit, au site d'injection, les nausées et les vomissements, la somnolence et certains troubles neuropsychiatriques font partie des effets secondaires du médicament[22]. L'administration sous-cutanée est bien tolérée, mais nécessite l'administration d'un antiémétique préalablement à ce traitement. L'induration locale et les nodules sous-cutanés au site d'injection peuvent être réduits en faisant la rotation des sites d'injection. La perfusion intraveineuse est possible, mais de graves complications thrombotiques excluent son utilisation[51].

Le ropinirole est un agoniste DAergique non-ergot D2/D3. Après deux jours de traitement, les concentrations à l'équilibre sont généralement atteintes[46]. La biodisponibilité est d'environ 50-55 % et la liaison aux protéines plasmatiques se situe entre 10 % et 40 %. Le temps de demi-vie est d'environ six heures et le médicament est principalement métabolisé par le CYP1A2 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A[46,66]. Le médicament est généralement administré trois fois par jour, car les concentrations plasmatiques sont significativement plus élevées et seraient également plus stables[67]. La dose maximale est de 24 mg/jr[66]. Contrairement à la formulation régu-

Tableau III
Dose équivalente proposée des agonistes dopaminergiques[72,73]

Bromocriptine (mg)	Pramipexole (mg)	Ropinirole (mg)
2,5	0,25-0,375	1-1,5
5	0,5-0,75	2-3
7,5	0,75-1,125	3-4,5
10	1-1,5	4-6
12,5	1,25-1,875	6-7,5
15	1,5-2,25	8-9

Aucun traitement pharmacologique actuel ne s'est révélé neuroprotecteur. Le but est de soulager les symptômes, ainsi que d'améliorer la qualité de vie et les capacités fonctionnelles des patients.

lière, la formulation à libération prolongée prend environ quatre jours avant que les concentrations soient équilibrées. La dose initiale du ropinirole à libération prolongée est de 2 mg une fois par jour et est augmentée de 2 mg aux sept à 14 jours, jusqu'à ce que la dose thérapeutique ou la dose maximale par jour soit atteinte[46].

Le pramipexole possède, quant à lui, une demi-vie d'environ dix heures et une biodisponibilité d'environ 90 %. Rapidement absorbé après l'administration *per os*, la concentration plasmatique maximale est atteinte en environ deux heures. Le médicament est éliminé au niveau rénal (90 %), sa forme restant presque entièrement inchangée. La dose initiale est de 0,125 mg trois par jour, pour une semaine. Il est possible d'augmenter la dose aux semaines jusqu'à ce que le patient obtienne une réponse thérapeutique. La dose ne devrait pas dépasser 4,5 mg par jour. Le médicament doit être ajusté en présence d'une insuffisance rénale[51].

Lors du titrage de l'agoniste DAergique, un ajustement dans la posologie de la L-Dopa peut être fait en présence d'effets secondaires. Certains patients pourraient bénéficier d'une substitution à un autre agoniste DAergique ou à un médicament d'une autre classe. Le passage d'un agoniste à un autre peut être fait rapidement si les doses équivalentes sont utilisées. D'ailleurs, cette méthode est préférable par rapport à un titrage lent (**tableau III**). Compte tenu de la surveillance nécessaire pour des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot, un agoniste non dérivé de l'ergot doit être privilégié dans la plupart des cas[51].

Anticholinergiques

Les agents anticholinergiques sont couramment utilisés chez les patients atteints de la MP. Cependant, l'incidence élevée d'effets indésirables au niveau gastrique et neuro-psychiatrique limitent leur utilisation chez les patients âgés[53]. Ces médicaments sont généralement réservés aux patients âgés de moins de 70 ans dont la fonction cognitive est préservée et dont le tremblement au repos est le symptôme le plus incommodant[45,53]. Les agents anticholinergiques les plus utilisés sont le trihexyphénidyle (ArtaneMD) et la benztropine (CogentinMD)[46]. Ils sont employés comme traitement symptomatique particulièrement chez les jeunes patients ayant des tremblements sévères. Par contre, ils ne devraient pas être des médicaments de premier choix, étant donné leur manque d'efficacité sur les autres symptômes et leur propension à provoquer des effets indésirables. Le trihexyphénidyle est généralement débuté à 1 mg, une à deux fois par jour, et est augmenté de 0,5 à 1 mg aux trois à cinq jours, au besoin[19]. La benztropine, quant à elle, est débutée à 0,5 mg une fois par jour et est augmentée de 0,5 à 1 mg aux cinq à six jours, au besoin.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les anticholinergiques sont la vision trouble, la rétention urinaire, les nausées, la constipation et la bouche sèche. La diminution de la transpiration, en particulier chez les patients prenant des médicaments neuroleptiques, peut conduire à un coup de chaleur mortel. L'altération de la fonction mentale, principalement la mémoire immédiate et d'acquisition, est un effet secondaire bien documenté qui nécessite le retrait du médicament. Cependant, le retrait brusque des anticholinergiques peut entraîner un effet rebond avec une nette détérioration du parkinsonisme et ces médicaments devraient être arrêtés progressivement[58].

Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT)

Les ICOMT bloquent le métabolisme périphérique de la L-Dopa et augmentent la quantité de cette dernière qui pénètre dans le cerveau[59]. Cette action prolonge la demi-vie d'élimination de la L-Dopa et en permet une meilleure disponibilité après chaque dose[54]. Deux inhibiteurs sélectifs de la COMT ont été approuvés pour le traitement d'appoint de la MP en combinaison avec L-Dopa : la tolcapone (TasmarMD) et l'entacapone (ComtanMD)[46,54]. Les ICOMT inhibent le métabolisme périphérique de la L-Dopa et permettent une libération plus continue de la L-Dopa au cerveau[68]. La combinaison ICOMT et L-Dopa permet de réduire le temps *off* et l'effet de fin de dose. Lorsqu'un ICOMT est débuté, une réduction de la dose de L-Dopa peut être nécessaire.

Le tolcapone est un inhibiteur puissant, sélectif et réversible de la COMT en périphérie et, dans une moindre mesure, de la COMT centrale. L'inhibition que procure le médicament est dose-dépendante, avec une inhibition maximale en moins de deux heures et une demi-vie d'élimination de 1,6 à 3,4 heures. Après une administration *per os*, le tolcapone est rapidement absorbé avec une biodisponibilité de 60 %. Après des doses orales de 100 mg ou de 200 mg, l'inhibition de la COMT est de 72 % et 80 % respectivement. Son pic de concentration plasmatique est atteint en 30 à 120 minutes. Le métabolisme du médicament se fait principalement par glucuronidation et sa pharmacocinétique ne varie pas en présence d'aliments[68]. La dose initiale est de 100 mg trois fois par jour et peut être augmentée à 200 mg trois fois par jour, si nécessaire. Si le médicament n'a pas permis une réduction du temps *off* après trois semaines de traitement, le tolcapone doit être interrompu[46]. Un des effets indésirables sévères du médicament est l'hépatotoxicité. Malheureusement, le mécanisme par lequel le tolcapone induit l'hépatotoxicité n'est pas connu. Les recommandations actuelles suggèrent des tests hépatiques avant de débuter le tolcapone et d'éviter son utilisation chez les patients présentant des problèmes hépatiques. Les enzymes hépatiques devraient être suivies aux deux semaines pendant la première année de traitement, aux quatre semaines pendant les six mois suivants et par la suite, aux huit semaines. Le médicament devrait être cessé si les enzymes hépatiques augmentent au-dessus de deux fois la limite normale. Le tolcapone peut aussi produire des effets indésirables DAergiques liés à la biodisponibilité accrue de la L-Dopa, tels que la dyskinésie, les nausées, les vomissements, les hallucinations et l'hypotension orthostatique. Il est possible de prévenir ces effets secondaires en diminuant la dose de L-Dopa d'emblée en débutant un ICOMT. Parmi les autres effets indésirables associés au tolcapone, il y a la diarrhée qui nécessite parfois l'arrêt du médicament, des maux de tête et une décoloration de l'urine[53].

L'autre ICOMT, l'entacapone, s'avère le médicament de choix en raison de sa sécurité et de son profil de tolérance. Il n'est actif que lors d'une administration concomitante de L-Dopa périphérique[53]. L'entacapone peut être administré jusqu'à 8 fois par jour avec chaque dose de L-Dopa de la journée. La dose initiale est de 200 mg à chaque dose de L-Dopa. Parmi les effets indésirables possibles, on retrouve les nausées, les vomissements, la diarrhée, la constipation, les douleurs abdominales, la dyskinésie, la décoloration de l'urine, les étourdissements et les hallucinations[59]. Comparativement au tolcapone, l'entacapone n'est pas associée à un dysfonctionnement hépatique. Donc, aucune surveillance en ce sens n'est nécessaire[68].

Antiglutamatergiques

L'amantadine, médicament antiviral, est un antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)[53]. Même si le mécanisme d'action exact dans la MP n'est pas entièrement élucidé,

l'amantadine pourrait augmenter la libération de la DA, diminuer sa recapture, stimuler les récepteurs DAergiques et elle possède des effets anticholinergiques[46]. Ce médicament permet d'améliorer l'akinésie, la rigidité et les tremblements des patients. L'amantadine peut également diminuer les DIL et potentialiser l'efficacité de la L-Dopa. Par contre, même si elle est cliniquement utile, il manque d'études rigoureuses sur son utilisation.

L'amantadine est parfois utilisée comme traitement chez les patients avec une MP au stade initial lorsque les symptômes sont peu invalidants. L'absorption du médicament est lente et variable, tandis que les concentrations plasmatiques sont atteintes en quatre à sept jours. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, le temps de demi-vie est d'environ 12 heures. Par contre, celui-ci peut être sensiblement prolongé en insuffisance rénale. La dose initiale est généralement 100 mg/jr et peut être augmentée jusqu'à 300 mg/jr, au besoin. Il n'est pas recommandé d'utiliser des doses supérieures à 300 mg/jr en raison des effets indésirables[51]. Les effets secondaires de l'amantadine sont généralement bénins. Le vertige, l'anxiété, l'insomnie, les nausées, les vomissements, la confusion et le *livido reticularis* sont des exemples d'effets secondaires possibles. L'hypotension orthostatique et les hallucinations sont, quant à elles, moins fréquentes.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase B

La MAO-B est l'enzyme principalement responsable de la dégradation de la DA au cerveau[51]. Les IMAO-B inhibent le métabolisme enzymatique de la DA, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques[54]. Les deux IMAO-B disponibles sur le marché sont la sélégiline (Eldepryl^MD^) et la rasagiline (Azilect^MD^). Ils sont des inhibiteurs sélectifs et irréversibles de la MAO-B, ce qui signifie qu'ils n'affectent pas l'activité de la MAO-A.

On peut débuter la sélégiline chez les patients qui sont au stade précoce de la MP et qui ont peu d'atteinte fonctionnelle. À la dose habituelle de 5 mg deux fois par jour, la sélégiline reste sélective et irréversible au niveau de la MAO-B[60]. Malheureusement, il n'existe aucune preuve convaincante du bénéfice neuroprotecteur de ce médicament. De plus, les professionnels de la santé croyaient auparavant que la combinaison sélégiline et L-Dopa augmentait les taux de mortalité. Par contre, aucune preuve convaincante n'associe une mortalité accrue à cette combinaison[46].

Parmi les métabolites actifs de la sélégiline se trouvent la l-amphétamine et la l-méthamphétamine. Ces deux métabolites peuvent entraîner des effets indésirables, tels que l'insomnie, la nervosité, l'hypotension orthostatique et des hallucinations. Les autres effets indésirables notables sont les nausées, les rêves agités, les dyskinésies, les étourdissements et les vertiges[46]. La formulation de sélégiline à dissolution orale s'administre une fois par jour et est absorbée par voie sublinguale. Cette dernière permettrait au médicament de contourner le premier passage hépatique. En théorie, cela permettrait des concentrations cérébrales plus élevées, malgré une dose de sélégiline plus faible et une réduction des concentrations en métabolites actifs, causant ainsi moins d'effets indésirables. Cette voie d'administration est également idéale chez les patients présentant de la dysphagie et lorsque la prise uniquotidienne est un atout[60].

La rasagiline est indiquée au Canada comme traitement adjuvant dans la MP[46]. Elle diminue les fluctuations motrices et les symptômes parkinsoniens[45]. Bien que les données actuelles soient insuffisantes pour qualifier la rasagiline de neuroprotecteur, des études récentes suggèrent qu'elle pourrait modifier l'évolution clinique de la MP. Bien que les opinions divergent à ce sujet, certaine cliniciens la proposent à leurs patients en monothérapie initiale bien que ce traitement ne soit pas remboursé par le régime d'assurance médicament du Québec pour l'instant[46]. Elle est métabolisée en aminoindane plutôt qu'en amphétamine et en méthamphétamine. Donc, la rasagiline ne possède pas les effets indésirables qui seraient causés par ces métabolites. La dose habituelle est de 1 mg une fois par jour. Des exemples d'effets secondaires de la rasagiline sont un syndrome grippal, des douleurs articulaires et de la dépression. Lorsqu'elle est en combinaison avec le L-Dopa, il est possible d'observer de la dyskinésie, une hypotension orthostatique, des nausées, des vomissements et des chutes. De plus, tous les patients ayant la MP devraient être surveillés pour le mélanome (cancer de la peau) sur une base régulière[60].

L'introduction d'un IMAO-B peut provoquer des effets indésirables DAergiques comme les dyskinésies. Dans les cas moins graves, cela peut être géré par une réduction de la dose de L-Dopa. Cependant, chez les patients qui sont à un stade plus avancé de leur MP, cela peut être impossible et la médication doit parfois être cessée. Contrairement aux IMAO-A, qui sont utilisés pour traiter la dépression, les IMAO-B ne causent généralement pas d'hypertension après l'ingestion de tyramine ou d'aliments qui en sont riches. Donc, il n'existe aucune restriction alimentaire aux doses recommandées d'IMAO-B. Certains médicaments doivent toutefois être évités, car l'interaction avec les IMAO-B pourrait entraîner une réaction grave, telle que l'hyperpyrexie ou la mort. Ces médicaments sont le tramadol, la méthadone, le propoxyphène, la dextrométhorphane, le millepertuis, le cyclobenzaprine, la mépéridine, les antidépresseurs et les sympathomimétiques[54].

Bêta-bloquants

Les bêta-bloquants, tels que le propanolol, sont bien établis dans le traitement des tremblements essentiels. Ils peuvent aussi être utilisés dans le traitement symptomatique de la MP chez les patients ayant un tremblement postural. Cependant, ils ne devraient pas être des médicaments de premier choix[24].

Options et stratégies de traitement

Afin de déterminer le médicament à utiliser, le choix est basé sur une combinaison de facteurs subjectifs et objectifs. Tout d'abord, on doit tenir compte des caractéristiques du médicament, telles que l'efficacité pour le contrôle des symptômes du patient, la possibilité de prévenir les complications motrices, l'innocuité et les coûts. On doit également tenir compte des facteurs concernant le patient, tels que la sévérité des symptômes, l'âge et les comorbidités, lors du choix des médicaments. Les deux objectifs principaux lors du début du traitement symptomatique de la MP sont le contrôle des symptômes parkinsoniens et la prévention des complications motrices[53].

Malheureusement, un agent neuroprotecteur pouvant ralentir ou arrêter la progression de la maladie n'existe pas encore; de nombreux agents ont été étudiés, mais sans succès[13].

La L-Dopa est le médicament antiparkinsonien le plus efficace pour traiter les symptômes même si, après quelques années de traitement, elle est associée à l'apparition de complications motrices. Puisque les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables neuropsychiatriques et moins enclins à développer des complications motrices, on favorise en général l'utilisation précoce de la L-Dopa. L'utilisation de la L-Dopa à libération contrôlée au début du traitement s'est révélée inefficace pour prévenir les complications motrices[53].

Le pramipexole et le ropinirole sont efficaces en monothérapie chez les patients au stade initial de la MP. De plus, ils permettent de retarder l'apparition de complications motrices liées à la L-Dopa. L'avantage d'utiliser les agonistes DAergiques pour retarder les complications motrices doit être équilibré avec le risque accru d'effets secondaires et l'efficacité moindre comparativement à la L-Dopa. On doit informer les patients des effets secondaires plus rares mais sérieux, dont les attaques de sommeil et les compulsions. Leurs proches devraient également être avisés. Comme les patients plus jeunes ont tendance à développer plus de complications motrices secondaires à la L-Dopa, on peut recommander le traitement initial avec un agoniste DAergique chez cette population[53].

Plusieurs options de traitement d'appoint sont disponibles pour les patients qui sont au stade plus avancé et qui développent des fluctuations motrices et des dyskinésies (**tableau II**). Une des approches consiste à ajuster la dose et la fréquence de L-Dopa[46]. Une autre approche consiste à ajouter une thérapie adjuvante à la L-Dopa comme l'amantadine, un IMAO-B, un ICOMT ou un agoniste DAergique. Les patients avec la MP ont parfois des traitements complexes associant plusieurs médicaments pour optimiser le soulagement symptomatique. Puisque la maladie progresse, ceux-ci sont souvent prescrits en association avec des posologies parfois complexes. De plus, afin de maintenir les bénéfices et d'éviter les complications motrices, il est important que les patients suivent la posologie prescrite. Bien que l'utilisation de plusieurs médicaments et l'administration fréquente des doses soient des bonnes stratégies afin de maximiser le contrôle des symptômes, les professionnels de la santé devraient être conscients que l'observance à un calendrier compliqué de médicaments puisse devenir difficile[55].

Lorsque les symptômes des patients ne peuvent être contrôlés de façon optimale par la médication, une intervention chirurgicale pourrait être considérée. Les symptômes non moteurs ont également un impact considérable sur la qualité de vie. Ceux-ci seront traités dans la deuxième partie de cet article. ■

Références

1. **Bartels AL, Leenders KL.** Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. Cortex 2009;45:915-921.
2. **De Lau LM, Breteler MM.** Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006;5:525-535.
3. **Siderowf A, Stern M.** Update on Parkinson disease. Ann Intern Med 2003;138:651-658.
4. **Elbaz A, Moisan F.** Update in the epidemiology of Parkinson's disease. Curr Opin Neurol 2008;21:454-460.
5. **Dluzen DE.** Neuroprotective effects of estrogen upon the nigrostriatal dopaminergic system. J Neurocytol 2000;29:387-399.
6. **Lees AJ, Hardy J, Revesz T.** Parkinson's disease. Lancet 2009;373:2055-2066.
7. **Ben-Shlomo Y.** The epidemiology of Parkinson's disease. Baillieres Clin Neurol 1997;6:55-68.
8. **Muthane UB, Swamy HS, Satishchandra P, et coll.** Early onset Parkinson's disease: are juvenile- and young-onset different? Mov Disord 1994;9:539-544.
9. **Golbe LI.** Young-onset Parkinson's disease: a clinical review. Neurology 1991;41:168-173.
10. **Gelb DJ, Oliver E, Gilman S.** Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol 1999;56:33-39.
11. **Hughes AJ, Daniel SE, Kilfortd L, et coll.** Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-184.
12. **Ward CD, Gibb WR.** Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. Adv Neurol 1990;53:245-249.
13. **Clarke CE.** Parkinson's disease. BMJ 2007;335:441-445.
14. **Forno LS.** Neuropathology of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1996;55:259-272.
15. **Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, et coll.** Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. Prog Neurobiol 2000;62:63-88.
16. **Braak H, Rub U, Gai WP, et coll.** Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. J Neural Transm 2003;110:517-536.
17. **Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK.** Molecular diversity of the dopamine receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1993;33: 281-307.
18. **Braak H, Rub U, Schultz C, et coll.** Vulnerability of cortical neurons to Alzheimer's and Parkinson's diseases. J Alzheimers Dis 2006;9:35-44.
19. **Dujardin K, Defebvre L.** Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndrômes apparentés. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2007:1-89.
20. **Young R.** Update on Parkinson's disease. Am Fam Physician 1999;59:2155-2167, 2169-2170.
21. **Albin RL, Young AB, Penney JB.** The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 1989;12:366-375.
22. **DeLong MR.** Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci 1990;13:281-285.
23. **Schapira AH.** Present and future drug treatment for Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1472-1478.
24. **Lang AE, Lozano AM.** Parkinson's disease. First of two parts. N Engl J Med 1998;339:1044-1053.
25. **Olanow CW, Koller WC.** An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. American Academy of Neurology. Neurology 1998;50:S1-57.
26. **McGeer PL, McGeer EG.** Inflammation and the degenerative diseases of aging. Ann NY Acad Sci 2004; 1035:104-116.
27. **Zhang Y, Dawson VL, Dawson TM.** Oxidative stress and genetics in the pathogenesis of Parkinson's disease. Neurobiol Dis 2000;7:240-250.
28. **Olanow CW, Stern MB, Sethi K.** The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). Neurology 2009;72:S1-136.
29. **Garret WT, Iyer SS, Sethi KD.** Symptomatic parkinsonism. Dans: Factor SA, Weiner WJ. Parkinson's disease: Diagnosis and clinical management. 2e éd. Demos Medical Publishing. New York; 2008. 743-4.
30. **Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et coll.** Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;66:968-975.
31. **Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et coll.** Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;66: 983-995.
32. **Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease.** The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003;18:738-750.
33. **Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, et coll.** Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. Mov Disord 2002;17:867-876.
34. **Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT, et coll.** Teaching program for the Unified Dyskinesia Rating Scale. Mov Disord 2009;24:1296-1298.
35. **Hoehn MM, Yahr MD.** Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427-442.
36. **Fabbrini G, Brotchie JM, Grandas F, et coll.** Levodopa-induced dyskinesias. Mov Disord 2007;22:1379-1389.
37. **Nutt J.** A unified dyskinesias rating scale for L-dopa-induced dyskinesias? Mov Disord 1999;14 Suppl 1:74.
38. **Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI.** Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992;58:14-21.
39. **M Ebadi, RF Pfeiffer.** Parkinson's Disease. CRC Press eds. Boca Raton, Florida; 2005. Chapitre 58, pp. 755-6.
40. **Volkmann J, Allert N, Voges J, et coll.** Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. Neurology 2001;56:548-551.
41. **Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et coll.** Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Brain 2002;125:575-583.
42. **Fraix V, Houeto JL, Lagrange C, et coll.** Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2006;77:443-449.
43. **Bin-Mahfoodh M, Hamani C, Sime E, et coll.** Longevity of batteries in internal pulse generators used for deep brain stimulation. Stereotact Funct Neurosurg 2003;80:56-60.
44. **Blomstedt P, Hariz MI.** Are complications less common in deep brain stimulation than in ablative procedures for movement disorders? Stereotact Funct Neurosurg 2006;84:72-81.
45. **Dion MH, Chouinard S.** Le traitement initial de la maladie de Parkinson. Le clinicien 2008:51-55.
46. **Nashatizadeh MM, Lyons KE, Pahwa R.** A review of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease. Clin Interv Aging 2009;4:179-186.
47. **Clarke CE, Moore AP.** Parkinson's disease. Am Fam Physician 2007;75:1045-1048.
48. **Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F.** Drug insight: Continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. Nat Clin Pract Neurol 2006;2:382-392.
49. **Mones RJ, Elizan TS, Siegel GJ.** Analysis of L-dopa induced dyskinesias in 51 patients with Parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1971;34:668-673.
50. **Pezzoli G, Zini M.** Levodopa in Parkinson's disease: from the past to the future. Expert Opin Pharmacother 2010;11:627-635.
51. **Nyholm D.** Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease : an update. Clin Pharmacokinet 2006;45:109-136.
52. **Nomoto M, Nishikawa N, Nagai M, et coll.** Inter- and intra-individual variation in L-dopa pharmacokinetics in the treatment of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2009;15 Suppl 1:S21-24.
53. **Rao SS, Hofmann LA, Shakil A.** Parkinson's disease: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2006;74:2046-2054.
54. **Stocchi F, Tagliati M, Olanow CW.** Treatment of levodopa-induced motor complications. Mov Disord 2008;23 Suppl 3:S599-612.
55. **Lewitt PA.** Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. N Engl J Med 2008;359:2468-2476.
56. **Poewe W.** Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Eur J Neurol 2008;15 Suppl 1:14-20.
57. **Olanow CW, Watts RL, Koller WC.** An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. Neurology 2001;56:S1-S88.
58. **Pahwa R, Lyons KE.** Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from diagnostic clinical guidelines. Am J Manag Care 2010;16 Suppl Implications: S94-99.
59. **Solla P, Cannas A, Marrosu F, et coll.** Therapeutic interventions and adjustments in the management of Parkinson disease: role of combined carbidopa/lévodopa/entacapone (Stalevo). Neuropsychiatr Dis Treat 2010;6:483-490.
60. **Morgan JC, Sethi KD.** Emerging drugs for Parkinson's disease. Expert Opin Emerg Drugs 2006;11:403-417.
61. **Fox SH, Lang AE.** Levodopa-related motor complications--phenomenology. Mov Disord 2008;23 Suppl 3:S509-514.
62. **Encarnacion EV, Hauser RA.** Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: etiology, impact on quality of life, and treatments. Eur Neurol 2008;60:57-66.
63. **Klawans HL, Goetz C, Nausieda PA, et coll.** Levodopa-induced dopamine receptor hypersensitivity. Trans Am Neurol Assoc 1977;102:80-83.
64. **Lo K, Leung K et Shek A.** Management of Parkinson disease: current treatments, recent advances, and future development. Formulary 2007;42:529–544.
65. **Jankovic J.** An update on the treatment of Parkinson's disease. Mt Sinai J Med 2006;73:682-689.
66. **Shill HA, Stacy M.** Update on ropinirole in the treatment of Parkinson's disease. Neuropsychiatr Dis Treat 2009;5:33-36.
67. **Pahwa R, Lyons KE.** Levodopa-related wearing-off in Parkinson's disease: identification and management. Curr Med Res Opin 2009;25:841-849.
68. **Truong DD.** Tolcapone: review of its pharmacology and use as adjunctive therapy in patients with Parkinson's disease. Clin Interv Aging 2009;4:109-113.
69. **Jankovic J, Aguilar LG.** Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. Neuropsychiatr Dis Treat 2008;4:743-757.
70. **Poewe W.** Treatments for Parkinson disease--past achievements and current clinical needs. Neurology 2009;72:S65-73.
71. **Reichmann H.** Initiation of Parkinson's disease treatment. J Neurol 2008;255 Suppl 5:57-59.
72. **Thobois S.** Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: a review of the literature. Clin Ther 2006;28:1-12.
73. **Wood LD.** Clinical review and treatment of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. Drugs Aging 2010;27:295-310.

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

7) Lequel des énoncés suivants est faux ?

A. Les préparations à libération contrôlée n'ajoutent aucun avantage au point de vue des complications motrices par rapport aux préparations à libération régulière.
B. La biodisponibilité de la L-Dopa à libération contrôlée est diminuée d'environ 25 % par rapport à la libération régulière.
C. La formulation à libération contrôlée de L-Dopa maintient des concentrations plasmatiques stables.
D. L'arrêt de la L-Dopa, au besoin, ne doit pas être brutal, puisqu'il y a risque d'hyperthermie sévère et de rigidité similaire au syndrome neuroleptique malin.
E. La L-Dopa est le traitement le plus efficace et le plus utilisé dans la MP.

8) Concernant les agonistes dopaminergiques, lequel des énoncés suivants est vrai ?

A. Ils ont le désavantage d'induire plus de complications motrices que la L-Dopa.
B. Ils sont davantage associés à de la somnolence et des hallucinations.
C. Ils ont une demi-vie plus courte que la lévodopa, ainsi qu'une stimulation DAergique moins pulsatile par rapport à la L-Dopa.
D. Ils ne sont pas associés à un risque accru de troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique, les dépenses excessives et l'hypersexualité.
E. Concernant le pramipexole, il est possible d'augmenter la dose aux 2 jours et la dose maximale ne devrait pas dépasser 20 mg par jour.

9) Lequel des énoncés suivants est faux ?

A. En général, les dérivés de l'ergot peuvent être utilisés comme traitement de première ligne dans la MP.
B. Le mécanisme par lequel le tolcapone induit l'hépatotoxicité n'est pas connu.
C. Des inhibiteurs de la COMT, l'entacapone représente le médicament de choix en raison de sa sécurité.
D. L'entacapone est associé à la fois à la diarrhée et à la constipation.
E. Les ICOMT bloquent le métabolisme périphérique de la L-Dopa et augmentent la quantité de cette dernière qui pénètre dans le cerveau.

10) Lequel des énoncés suivants est faux ?

A. Les anticholinergiques sont généralement réservés aux patients âgés de moins de 70 ans dont la fonction cognitive est préservée et dont le tremblement au repos est le symptôme le plus incommodant.
B. Le brusque retrait des anticholinergiques peut entraîner un effet rebond avec une nette détérioration de la MP.
C. L'amantadine est cliniquement utile, mais il manque d'études rigoureuses sur son utilisation.
D. Les bêta-bloquants peuvent être un médicament de premier choix.
E. Parmi les traitements non médicamenteux de la MP, il existe le traitement lésionnel et la stimulation cérébrale profonde (SCP).

11) Lequel des énoncés suivants est vrai ?

A. La sélégiline est métabolisée en L-amphétamine et en L-méthamphétamine qui induisent moins d'effets secondaires que la rasagiline.
B. L'introduction d'un IMAO-B ne provoque pas d'effets indésirables DAergiques ni d'augmentation des dyskinésies.
C. La rasagiline est métabolisée en aminoindane plutôt qu'en amphétamine et en méthamphétamine. Donc, la rasagiline ne possède pas les effets indésirables qui seraient causés par ces métabolites.
D. Peu d'options de traitement sont disponibles pour les patients parkinsoniens au stade modéré qui développent des fluctuations motrices par la L-Dopa, ainsi que de la dyskinésie.
E. Il est clair que les toxines environnementales, ainsi que les mutations génétiques sont les seules raisons pouvant expliquer l'étiologie de la MP.

Veuillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 66 ▶

Impact d'un pharmacien spécialisé en gériatrie à l'urgence

Texte rédigé par **Estelle Huet**, interne en pharmacie, Université de Rouen, et assistante de recherche à l'unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, et **Jean-François Bussières**, B. Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P., chef du département de pharmacie et de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine.

Texte original soumis le 20 décembre 2010.

Texte final remis le 16 février 2011.

Révision : Nicolas Paquette-Lamontagne, B. Pharm., M.Sc., M.B.A., P.M.P.



Objectif

Établir l'impact de l'intervention d'un pharmacien spécialisé en gériatrie au sein d'une urgence sur l'efficacité et l'efficience des soins, ainsi que sur la perception des patients et des autres professionnels.

Plan de l'étude

Étude prospective, contrôlée, à répartition aléatoire entre un groupe intervention avec présence d'un pharmacien spécialiste en gériatrie (PSG) et un groupe témoin avec prise en charge classique. L'étude comporte une évaluation postintervention auprès des patients et des professionnels exposés au pharmacien spécialiste.

Lieu

Service de l'urgence d'un hôpital de 150 lits, à Bundaberg (Queensland, Australie), avec 35 967 visites en 2008.

Participants

Ont été inclus dans l'étude tous les patients âgés de 65 ans et plus, atteints d'une maladie chronique, et les patients de 70 ans et plus, non atteints d'une maladie chronique et s'étant présentés au service de l'urgence de l'hôpital de Bundaberg durant les mois d'avril et mai 2009. Les patients devaient également parler anglais couramment. Ont été exclus de l'étude tous les patients requérant une prise en charge immédiate. Les patients ont été répartis alternativement dans l'un des deux groupes selon leur ordre d'arrivée au service de l'urgence.

Interventions

Tous les patients se présentant à l'urgence sont d'abord vus par un médecin qui établit un historique médicamenteux et fait une évaluation de l'état de santé et des ordonnances de médicaments et de traitements. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude, tous les patients sont revus par un médecin (groupe témoin) ou par un PSG (groupe intervention) à raison de 0,8 équivalent temps plein sur le quart de jour. Par la suite, les patients obtiennent leur congé ou sont admis à l'étage.

Le PSG de l'urgence réalise un bilan comparatif des médicaments, identifie et résout les problèmes liés à la pharmacothérapie (PRP), en collaboration avec le médecin lorsque requis, conseille le patient, l'oriente et lui remet un plan de soins pharmaceutiques. Bien que cet outil soit accessible aussi au groupe témoin, il est généralement peu utilisé. Pour tous les patients admis à l'hôpital à la suite de la consultation à l'urgence, un pharmacien indépendant réalise à nouveau un bilan comparatif des médicaments et bonifie ou complète un plan de soins pharmaceutiques.

Paramètres évalués

La mesure principale retenue pour l'évaluation de l'efficacité est la durée moyenne de séjour à l'urgence. Les mesures secondaires retenues pour l'évaluation de l'efficience sont le taux d'exactitude et d'exhaustivité du profil pharmacologique des patients, ainsi que la proportion de patients réadmis à l'urgence à 14 et 28 jours pour un même problème de santé. Les issues secondaires retenues pour l'évaluation de la perception sont la satisfaction des patients et la perception des professionnels de la santé. La satisfaction des patients repose sur un questionnaire validé de 13 énoncés, qu'ils remplissent de façon anonyme. La perception des professionnels de la santé (médecins et infirmières) ayant travaillé avec le PSG est évaluée à l'aide d'un questionnaire validé portant sur 14 variables.

Résultats

Au total, 199 patients ont été inclus dans l'étude réalisée sur une période de 48 jours (101 patients dans le groupe intervention et 98 dans le groupe témoin). Les deux groupes sont comparables en ce qui concerne l'âge et le sexe. Toutefois, il existe des différences significatives entre les groupes intervention et témoin en ce qui concerne la proportion de patients de priorité de type 2 et 3 accordée lors du triage (83 % c. 71 %, puisqu'il y a davantage de patients à priorité élevée dans le groupe intervention), la proportion de cas de nature médicale (90 % c. 63 %) et la proportion de patients admis à l'étage postvisite à l'urgence (94 % c. 72 %).

En ce qui concerne la durée moyenne de séjour des patients à l'urgence, elle est plus élevée dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (12 heures 42 min. c. 10 heures 5 min., $p < 0,01$). Cette différence n'est toutefois pas significative pour tous les quarts de travail. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant une nouvelle consultation à l'urgence dans les 14 à 28 jours suivant le congé des patients.

On a décelé, parmi les 33 ordonnances rédigées à l'urgence dans le groupe intervention, 48 omissions et/ou erreurs (omissions non intentionnelles [44 %], déclarations d'effets indésirables médicamenteux incomplètes [21 %], ordonnances inadé-

quates liées à une histoire incomplète [19 %], ordonnances non conformes aux règles [14 %] ou autres [2 %]). Un pharmacien a été en mesure de réaliser un plan de soins pharmaceutiques chez 66 des 92 patients admis du groupe témoin et de revoir celui réalisé par le PSG chez les 73 patients du groupe intervention. On a décelé davantage d'omissions et/ou d'erreurs chez les patients du groupe témoin (n = 41 chez 25 des 66 patients) que chez ceux du groupe intervention (n = 2 chez 1 des 73 patients). Le PSG a été en mesure d'identifier un total de 81 PRP chez 51 patients du groupe intervention tandis que le pharmacien à l'étage a été en mesure de déceler un total de 17 PRP chez 15 patients. De plus, un total de 24 PRP a été détecté chez 18 des 28 patients non admis.

Un total de 41 patients a rempli le questionnaire de satisfaction des patients (taux de réponse de 77 % parmi les 53 patients du groupe intervention approchés, excluant les patients souffrant de démence, de confusion et/ou se trouvant dans un état critique). Les patients se disent notamment très satisfaits de la présence du pharmacien (97 % des sondés pensent qu'il faut un pharmacien à l'urgence) et de son activité à l'urgence (85 % des sondés estiment mieux comprendre leur médication postenseignement). Un total de 58 professionnels (23 médecins, 32 infirmières, 3 non précisés) ont rempli le questionnaire (taux de réponse de 85 %). Les professionnels soutiennent de façon très claire la présence décentralisée d'un pharmacien à l'urgence. Seulement 9 % des sondés considèrent que le pharmacien n'a pas eu d'impact significatif sur leur travail à l'urgence. Aucune différence n'a été notée entre les médecins et les infirmières.

Conclusion

Cette étude démontre l'intérêt d'intégrer un pharmacien spécialiste à l'urgence, particulièrement pour la clientèle âgée de plus de 65 ans. Enfin, les auteurs soulignent l'appui élevé qu'accordent les patients et les professionnels à la présence du pharmacien à l'urgence.

Discussion

Cette étude-pilote s'ajoute aux données probantes qui ont été publiées concernant l'impact du pharmacien décentralisé à l'urgence sur l'efficacité et l'efficience des soins, ainsi que la perception des patients et des autres professionnels. De 10 % à 30 % des admissions en hôpital et jusqu'à 1 visite sur 9 à l'urgence sont reliées à des PRP, et plusieurs sont prévisibles. L'observance thérapeutique des patients n'est, en moyenne ,que de 50 % et elle varie entre 26 % et 59 % chez les plus de 60 ans. Jusqu'à 50 % des médecins n'obtiennent pas un relevé fidèle de l'historique médicamenteux lors de la collecte de données. Jusqu'à 75 % des patients à l'urgence ont des écarts lorsqu'on procède à la démarche de bilan comparatif des médicaments[1,2]. En outre, plusieurs autres études et quelques revues[1] confirment l'impact du pharmacien décentralisé avec prestation de soins pharmaceutiques en gériatrie et à l'urgence.

Cette étude-pilote ne démontre pas une réduction de la durée de séjour ni du taux de réadmission avec la présence du pharmacien. Les auteurs expliquent l'absence d'effet attendu par le fait que les deux groupes ne sont pas comparables. Les auteurs suggèrent qu'une réévaluation à plus de 28 jours pourrait donner des résultats différents. Par ailleurs, l'étude montre une capacité du pharmacien à identifier et à résoudre des PRP ainsi qu'une perception positive des patients et des professionnels. Si la présence d'un pharmacien décentralisé à l'urgence fait relativement consensus au Québec, l'*Enquête canadienne sur la pharmacie hospitalière 2009-2010* dénombre un pharmacien assigné à l'urgence seulement dans 62 % des cas (26/42). ■

Référence

1. **Mortimer C, Emmerton L, Lum E.** The impact of an aged care pharmacist in a department of emergency medicine. J Eval Clin Pract 2010, Oct 12 [Epub ahead].

Lectures suggérées

2. **Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE.** Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital : A systematic review. CMAJ 2005; 173: 510-5.
3. **Vasileff HM, Whitten LE, Pink JA, Goldsworthy SJ, Angley MT.** The effect on medication errors of pharmacists charting medication in an emergency department. Pharm World Sci 2009; 31: 373-9.
4. **Gizzi LA, Slain D, Hare JT, Sager R, Briggs F 3rd, Palmer CH.** Assessment of a safety enhancement to the hospital medication reconciliation process for elderly patients. Am J Geriatr Pharmacother 2010; 8: 127-35.
5. **Unroe KT, Pfeiffenberger T, Riegelhaupt S, Jastrzembski J, Lokhnygina Y, Colón-Emeric C.** Inpatient medication reconciliation at admission and discharge : A retrospective cohort study of age and other risk factors for medication discrepancies. Am J Geriatr Pharmacother 2010; 8: 115-26.

QUESTION DE FORMATION CONTINUE

12) Parmi les énoncés suivants sur la présence de pharmaciens à l'urgence, lequel est vrai ?

A. De 10 % à 30 % des admissions en hôpital et jusqu'à 1 visite sur 9 à l'urgence sont reliées à des PRP.

B. Jusqu'à 20 % des médecins n'obtiennent pas un relevé fidèle de l'historique médicamenteux lors de la collecte de données.

C. Une différence significative a été mise en évidence concernant une nouvelle consultation à l'urgence dans les 14 à 28 jours suivant le congé des patients.

D. L'omission de la dose d'un médicament est l'erreur la plus fréquemment rapportée.

E. L'observance thérapeutique des patients n'est en moyenne que de 70 %.

Veuillez reporter votre réponse dans le formulaire de la page 66 ▶

La palipéridone (Invega[MD])

La schizophrénie est un problème de santé mentale qui touche environ 1 % de la population générale canadienne. Elle est associée à de lourdes conséquences sociales et économiques. Au Canada, les coûts liés à la maladie ont été estimés à 1,12 milliard de $ en 1996[1]. Les épisodes de psychose aigus peuvent être fréquents et nuisent considérablement au fonctionnement normal des personnes atteintes. En effet, la schizophrénie a été associée à un risque élevé de suicides, d'abus de drogues, d'itinérance et de chômage[1].

La schizophrénie est caractérisée entre autres par des symptômes positifs, tels que les hallucinations et le délire souvent paranoïde, et négatifs, tels que l'affect émoussé, la perte de sensation de plaisir, la perte de volition et le retrait social[1]. Cette pathologie est également caractérisée par une désorganisation des idées qui peuvent se manifester dans le discours et le comportement[2]. À ce jour, les antipsychotiques demeurent essentiels au traitement de la plupart des patients. Durant un épisode de psychose, l'objectif est la maîtrise rapide et soutenue des symptômes et la réinsertion dans la communauté. Durant les phases de maintien, le but est alors de prévenir les rechutes, d'assurer la maîtrise soutenue des symptômes positifs et négatifs, et de favoriser l'adhésion au traitement[1].

Malgré leurs coûts nettement plus élevés, les antipsychotiques de deuxième génération gagnent en popularité en raison du plus faible risque d'effets extrapyramidaux. Par ailleurs, leurs effets indésirables métaboliques sont au cœur des préoccupations des cliniciens[1]. Les modalités de traitement de la schizophrénie ont été passées en revue dans le numéro de février 2003 de *Québec Pharmacie*[3].

Dans la phase initiale de l'étude CATIE, qui comparait des antipsychotiques conventionnels et atypiques, l'olanzapine est celui qui a été associé à la plus longue durée avant l'abandon du traitement[4]. Les pertes au suivi ont été très importantes (64 % à 82 %) dans tous les groupes. Les raisons les plus fréquemment invoquées pour arrêter le traitement étaient l'inefficacité, l'intolérance et, enfin, le manque d'adhésion au traitement[5]. Les nouveaux agents devraient donc cibler ces trois aspects afin d'optimiser le fonctionnement des patients atteints de schizophrénie et de favoriser leur rétablissement et leur autonomie.

Approuvée par Santé Canada en septembre 2007 pour le traitement de la schizophrénie[1], la palipéridone est commercialisée par la compagnie Janssen-Ortho sous le nom d'Invega[5,6,7]. Cet antipsychotique de deuxième génération est indiqué dans le traitement aigu et chronique de la schizophrénie. Il est le seul traitement de la schizophrénie administré par voie orale, une fois par jour, utilisant la technologie OROS.

Pharmacologie et mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des antipsychotiques est complexe et demeure à élucider. Plusieurs hypothèses ont été émises à ce jour. On croit que l'effet antipsychotique des médicaments pourrait être lié, en partie, à leur capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques de type 2 (D2) et sérotoninergiques de type 2A (5-HT2A), mais d'autres neuromodulations sont probablement impliquées. La palipéridone, tout comme les autres antipsychotiques atypiques, bloquerait cependant mieux les récepteurs 5-HT2A que les récepteurs D2. L'ajout d'un antagoniste 5-HT2 sélectif à un blocage D2 entraînerait une atténuation non seulement des symptômes positifs, mais également des symptômes négatifs de la schizophrénie, tout en réduisant les symptômes extrapyramidaux[3].

Tout comme la rispéridone, la palipéridone possède une affinité pour les 5-HT1D, 5-HT2B, 5-HT7 et D36. *In vitro*, la palipéridone exerce un effet antagoniste moindre sur les récepteurs adrénergiques α1 et α2 que la rispéridone[8]. Cette caractéristique laisse croire que la palipéridone pourrait causer théoriquement moins d'hypo-

Texte rédigé par **Catherine Cellini**, B. Pharm., M.Sc., CDE, et **Claudia Dutil**, B. Pharm.

Texte original remis le 1er juillet 2010.

Texte final remis le 15 novembre 2010.

Révision : Josée Martel, B. Pharm., diplôme de pharmacie d'hôpital, pharmacienne, Institut universitaire en santé mentale de Québec, professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec.

Tableau I
Comparaison de l'effet antagoniste sur les récepteurs par les antipsychotiques atypiques de deuxième génération[9]

Récepteurs	Palipéridone	Rispéridone	Olanzapine	Quétiapine	Ziprasidone	Clozapine
D_2	++++	++++	+++	++	++++	++
H_1	+++	+++	++++	+++	+++	++++
M1	+/-	+	++++	++	+/-	++++
α1	++++	++++	+++	++++	+++	++
α2	+++	++++	++	+++	+/-	++
$5\text{-}HT_{2a}$	+++++	+++++	++++	+++	+++++	++++

tension orthostatique[8]. Aussi, tout comme la rispéridone, cette dernière possède une faible affinité pour les récepteurs histaminiques H1, mais elle n'a aucune affinité pour les récepteurs cholinergiques ni pour les adrénergiques β1 et β2[6]. Elle a donc un faible potentiel de causer des effets indésirables anticholinergiques, incluant l'altération des fonctions cognitives. Ces caractéristiques portent aussi à croire que la palipéridone pourrait entraîner moins de somnolence, d'augmentation de l'appétit et de gain de poids que plusieurs autres antipsychotiques de deuxième génération[6,8].

Pharmacocinétique

La palipéridone, aussi appelée « 9-hydroxyrispéridone », est le principal métabolite actif de la rispéridone et appartient à la classe des dérivés benzisoxazolés. La palipéridone est un mélange racémique de deux énantiomères équipotents. La biodisponibilité de la palipéridone ER (*extended-release*) est de 28 % et l'état d'équilibre est atteint en quatre à cinq jours environ[6].

La palipéridone est éliminée principalement par voie rénale, ce qui la distingue des autres antipsychotiques. Un ajustement est donc nécessaire en insuffisance rénale. Cet aspect est discuté dans la section « Populations spéciales ». La palipéridone est faiblement métabolisée au niveau hépatique par les cytochromes 2D6 et 3A4. L'impact clinique est discuté à la section « Interactions médicamenteuses » de cet article[9,10].

La technologie OROS (*Osmotic-controlled Release Oral delivery System*) utilise la force de l'osmose afin d'assurer une libération graduelle du médicament pendant 24 heures. En théorie, ce principe permettrait ainsi d'éviter les fluctuations de concentrations sériques et de diminuer l'incidence des effets indésirables, en plus d'augmenter la tolérance aux doses non prises. Les composants du comprimé sont insolubles et peuvent donc se retrouver dans les selles.

Bien que la plupart des études mentionnent que la palipéridone peut être prise sans égard aux repas, une étude non publiée, menée auprès d'une population normale, a démontré une augmentation de 60 % des concentrations moyennes maximales et de 54 % de l'aire sous la courbe lorsque la palipéridone 12 mg est prise avec de la nourriture[6]. Ainsi, il serait préférable de conseiller aux patients de prendre le médicament toujours de la même façon.

Indications

Actuellement, la seule indication reconnue par Santé Canada et par le fabricant est le traitement aigu et de maintien de l'adulte atteint de schizophrénie[11]. La section qui suit a pour but de présenter les éléments clés des études cliniques portant sur l'efficacité de la palipéridone en phase aiguë et en phase de maintien de la schizophrénie. Le **tableau III** (uniquement disponible sur le site ProfessionSante.ca) résume ces études.

Études cliniques

Traitement aigu de la schizophrénie

Trois principales études cliniques avec des devis similaires et comparant la palipéridone avec le placebo ont été menées pendant six semaines chez des patients atteints de schizophrénie en phase aiguë de la maladie[12,13,14]. Dans les trois études, l'objectif était de mesurer l'efficacité et l'innocuité de doses fixes de palipéridone, de l'ordre de 3 à 15 mg par jour. Dans ces études, l'olanzapine a été utilisée afin de confirmer la validité des résultats, sans toutefois la comparer statistiquement à la palipéridone. Seul le placebo a fait l'objet d'une analyse statistique avec la palipéridone. Même s'il aurait été intéressant, d'un point de vue clinique, de comparer l'efficacité de l'olanzapine avec celle de la palipéridone, il n'en reste pas moins que l'olanzapine est un bon comparatif. En effet, dans l'étude CATIE, l'olanzapine s'est avérée l'agent ayant démontré une efficacité supérieure, définie comme la durée de prise du médicament avant arrêt, et ce, comparativement aux autres antipsychotiques, notamment la quétiapine et la rispéridone[4]. Dans toutes les études en phase aiguë de la maladie, les antipsychotiques par lesquels les patients étaient préalablement traités ont été cessés avant la randomisation. Seules les benzodiazépines en dose prédéfinie ainsi que les antidépresseurs, si utilisés à une dose stable depuis plus de trois mois, étaient permis. Afin de mesurer la gravité de l'état des patients et leur évolution, plusieurs échelles validées et fiables ont été utilisées, les principales étant l'échelle PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*), l'échelle CGI-S (*Clinical and Global Impressions-Severity*) et le PSP (*Personal and Social Performance*)[15,16]. L'échelle PANSS est divisée en trois sous-catégories de symptômes (symptômes positifs, négatifs et psychopathologiques généraux). Chaque item est classé sur une échelle de 1 (symptôme absent) à 7 (symptôme extrême). Dans toutes les études, un score PANSS entre 70 et 120 correspond à un épisode aigu de schizophrénie et une réponse clinique correspond à une réduction d'au moins 30 % du score PANSS. Le CGI-S est une échelle allant de 1 (normal) jusqu'à 7 (gravement malade), où le clinicien classe l'état du patient en le comparant avec celui d'autres patients ayant eu le même diagnostic[15]. L'échelle PSP est, quant à elle, constituée de quatre catégories (activités sociales utiles, relations interpersonnelles, gestion de sa santé, comportements agressifs et perturbateurs). Dans ce test, plus le résultat final est élevé et plus le niveau de fonctionnement de l'individu est bon[16]. Une limite importante de ces tests est que leur sensibilité et leur spécificité sont proportionnelles au niveau de formation et d'expérience de celui qui les administre. Par ailleurs, ces tests sont reconnus et fréquemment utilisés dans le domaine de la recherche[15,16].

Dans l'étude de Marder et coll., les doses de palipéridone de 6 mg ($p = 0,006$) et 12 mg ($p < 0,001$) ont été statistiquement supérieures au placebo pour l'amélioration du PANSS total, mais seule la palipéridone 6 mg a eu un impact statistiquement significatif sur le PSP ($p = 0,007$)[12]. Les pertes au suivi étaient similaires dans les groupes palipéridone et olanzapine, soit 53 % en moyenne. Les pertes étaient plus élevées pour le groupe placebo (66 %). Un fait intéressant à noter est que l'étude de Marder et coll. a noté pour la palipéridone une réduction du PANSS à partir du jour 4 à la dose de 6 mg, et à partir du jour 15 à la dose de 12 mg. Un délai d'efficacité plus court avec la palipéridone 6 mg

Tableau II
Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la palipéridone

	Palipéridone[9,10]	Rispéridone[9,11]
Biodisponibilité	28 %	60-80 %
Demi-vie	23 h	3-15 h et 20-24 h (métabolite)
Cmax	24 h	1-1,5 h et 3 h (métabolite)
Impact de la nourriture	Sans égard	Sans égard
Métabolisme	2D6, 3A4, P-gp (tous mineurs)	2D6 (majeur), 3A4, P-gp
Élimination	59 % inchangé	35-45 % inchangé ou sous forme de métabolite actif
% Liaison protéines plasmatiques	74 %	88-90 %
Volume de distribution	487 L	1-2 L/kg

Cmax : concentration maximale.

« Trois études arrivent à la même conclusion: la palipéridone a été statistiquement et cliniquement supérieure au placebo pour améliorer les symptômes associés à la schizophrénie ainsi que le fonctionnement personnel et social. »

pourrait expliquer le taux de pertes au suivi moins élevé dans ce groupe. Par ailleurs, dans l'étude de Kane, l'inverse avait été démontré et dans l'étude de Davidson, le délai pour une réduction statistiquement significative du score PANSS a été le même dans tous les groupes, soit 4 jours[13,14]. L'étude de Kane et coll. contenait une proportion égale d'hommes et de femmes (vs 2/3-1/3 dans l'étude de Marder et de Davidson)[12,13,14]. Des taux élevés de pertes au suivi ont été rapportés, majoritairement dans le groupe placebo, et ce, pour les trois études[12,13,14]. La raison principale pour tous les groupes était le manque d'efficacité. Le taux global de pertes au suivi (placebo et traitements actifs) de 34 % dans l'étude de Kane reste néanmoins inférieur à ceux rencontrés dans l'étude de Marder (57 %) et de Davidson (41 %)[12,13,14].

Dans l'étude de Davidson et coll., une dose allant jusqu'à 15 mg de palipéridone a été utilisée, alors que la dose maximale recommandée dans la monographie est de 12 mg[10]. La proportion d'Asiatiques était très élevée, soit 24 %, plutôt que 1 % dans les deux autres études. De plus, le groupe palipéridone 3 mg avait moins d'antécédents d'hospitalisations que les autres groupes (3 % comparativement à 11 %). Par conséquent, l'efficacité démontrée avec ce groupe pourrait être surévaluée et ne pas être totalement comparable à celle obtenue avec les autres dosages.

Ces trois études arrivent donc toutes à la même conclusion : la palipéridone a été statistiquement et cliniquement supérieure au placebo pour l'amélioration des symptômes associés à la schizophrénie ainsi que pour le fonctionnement personnel et social. Leurs principales limites demeurent, comme pour toutes les études en schizophrénie, le haut taux de pertes au suivi, qui entraîne une diminution de la puissance statistique. Aussi, la courte durée des études (six semaines) est suffisante pour confirmer l'efficacité afin de maîtriser un épisode aigu, mais insuffisante pour confirmer la maîtrise de la maladie ainsi que l'innocuité de la molécule à plus long terme (voir la section « Effets indésirables »).

Le groupe de Canuso et coll.[17] a effectué une analyse *post-hoc* des données des trois études de six semaines (**tableau III**) afin de comparer indirectement la palipéridone à la rispéridone en phase aiguë de schizophrénie. En effet, les patients ayant reçu de la rispéridone avant leur participation dans l'une des études de six semaines et chez qui les symptômes persistaient ont été sélectionnés pour l'étude *post-hoc*. Ainsi, les résultats nous apprennent que la palipéridone est significativement plus efficace que le placebo pour les patients chez qui la rispéridone était préalablement peu efficace (PANSS 70-120). Notons toutefois que les patients pour lesquels la rispéridone n'était pas efficace ont été exclus des études. Malheureusement, l'étude aurait été plus pertinente si la palipéridone avait été comparée à la rispéridone, et non au placebo. À ce jour, la rispéridone n'a encore fait l'objet d'aucune étude comparative avec la palipéridone.

Ce même groupe de chercheurs a effectué une étude randomisée, contrôlée avec placebo, à double insu et multicentrique qui comparait en deux temps la palipéridone et la quétiapine en phase aiguë (PANSS >100) de schizophrénie[18]. La première phase durait 14 jours et comparait la palipéridone 9 ou 12 mg par jour à la quétiapine à des doses de 600 et 800 mg par jour et au placebo. La deuxième phase s'étendait sur quatre semaines et l'ajout de tout médicament, dont d'autres antipsychotiques, était permis. Les résultats incluaient ceux de la première phase. Seule la palipéridone a montré une amélioration significative du PANSS total et de l'échelle CGI-S comparativement à la quétiapine ($p = 0,011$ et $p = 0,002$) et au placebo ($p \leq 0,001$ et $p < 0,001$) lors de la première phase, alors que la quétiapine était similaire au placebo (sans évaluation statistique). Malheureusement, cela ne démontre pas la supériorité de la palipéridone par rapport à la quétiapine, mais seulement son début d'action plus rapide, probablement en raison d'une instauration à dose thérapeutique, sans besoin d'ajustement avec la palipéridone. Quant à la deuxième phase, la proportion de patients chez qui une médication psychotrope, toutes classes confondues, a été ajoutée était similaire (pas de différence statistiquement significative démontrée) dans le groupe palipéridone (52,9 %) et quétiapine (55,4 %), comparativement au placebo (66,7 %). Cependant, seul le groupe palipéridone recevait statistiquement moins d'antipsychotiques que le placebo ($p < 0,05$). Toujours dans la deuxième phase de l'étude, l'amélioration du PANSS total et du CGI-S était significativement supérieure pour le groupe palipéridone par rapport à la quétiapine ($p < 0,05$) ou au placebo ($p < 0,05$), mais lorsque la deuxième phase seulement était prise en compte dans l'analyse statistique, le changement dans le PANSS total n'était pas significativement différent entre les groupes. L'étude comportait des limites importantes, dont, entres autres, l'ajout possible d'agents psychotropes, ce qui a entraîné une hétérogénéité entre les groupes, sans toutefois que cela soit pris en considération dans l'analyse statistique.

Traitement de maintien de la schizophrénie

Peu d'études à long terme menées avec la palipéridone ont été publiées à ce jour. Les deux études principales, celle d'Emsley et coll. et celle de Kramer et coll., sont résumées dans cet article[19,20]. La première étude vise à vérifier l'efficacité à long terme de la palipéridone chez des patients atteints de schizophrénie. Les patients des trois études de six semaines présentées au **tableau III,** ayant terminé l'une d'entre elles ou y ayant participé pendant au moins 21 jours, ont été invités à poursuivre pour une phase ouverte de 52 semaines supplémentaires, et ce, sans égard au traitement reçu dans l'étude précédente (placebo, palipéridone ou olanzapine). Les patients inclus dans l'étude d'Emsley et coll. ont ensuite reçu la palipéridone à des doses de 3, 6, 9, 12 et même 15 mg, pour les patients préalablement stabilisés à cette dose. L'ajustement des doses était permis par augmentation de 3 mg par semaine selon la réponse du patient, et jusqu'à un maximum de 15 mg par jour. Évidemment, le score PANSS au début de l'étude a été plus élevé dans le groupe ayant d'abord reçu le placebo (82,9 dans le groupe placebo, comparativement à 70,5 dans le groupe palipéridone, toutes doses confondues). À la fin de l'étude, tous les groupes de patients ont obtenu une réponse statistiquement significative. Le PANSS des patients ayant poursuivi la palipéridone ou passant de l'olanzapine à la palipéridone durant la phase ouverte s'est tout de même amélioré durant la période des 52 semaines. Ainsi, on peut conclure que l'effet de la palipéridone se maintient à plus long terme même après une amélioration initiale. Encore une fois, les taux de pertes au suivi étaient élevés, soit 53 %. La principale raison invoquée a été un arrêt volontaire du traitement par le patient (21 %). Par ailleurs, ce taux de pertes au suivi demeure compara-

ble à celui de l'étude CATIE (64 % à 82 %)[4]. La plupart des patients ayant arrêté l'étude l'ont fait durant les 12 premières semaines.

L'étude de Kramer, quant à elle, visait à évaluer l'efficacité de la palipéridone par rapport à celle du placebo en vérifiant sa capacité à retarder la récurrence des symptômes associés à la schizophrénie[20]. Une récurrence était définie par une hospitalisation secondaire aux symptômes, une augmentation significative du score PANSS, une augmentation du CGI, des comportements agressifs, des idées suicidaires ou homicidaires. Cette étude s'est terminée prématurément, car l'efficacité a été largement démontrée dans le groupe palipéridone. Dans l'analyse intérimaire, chez 25 % des patients, le temps avant une récurrence a été statistiquement plus long dans le groupe palipéridone que dans le groupe témoin (83 jours vs 23 jours; p = 0,005). Les résultats ont également été concluants dans l'analyse finale. Ils sont résumés au **tableau III**. Le fait que ces deux études ont utilisé des doses variables et que les résultats n'ont pas été stratifiés en fonction des doses représente une limite considérable. De plus, les essais étaient ouverts, ce qui implique que des biais d'information ont pu avoir lieu. Plus de cas d'exacerbation aurait pu être remarqués dans l'un ou l'autre des groupes traités par la palipéridone et fausser l'analyse. Ces dernières études suggèrent néanmoins que le traitement à long terme par la palipéridone puisse améliorer et maintenir le fonctionnement du patient après les six semaines de traitement de l'exacerbation aiguë de schizophrénie.

Effets indésirables

Les études ont montré que la palipéridone a un profil d'effets indésirables similaire aux autres antipsychotiques atypiques. Les principaux effets indésirables et leurs incidences dans les études citées précédemment se trouvent au **tableau IV**.

Dans les études, les doses de palipéridone 3 mg et 6 mg ne semblaient pas causer plus de symptômes extrapyramidaux (SEP) que le placebo. Cependant, les doses supérieures (9 mg, 12 mg et 15 mg) causaient plus de désordres du mouvement que le placebo (7 % vs 3 %), selon une tendance reliée à la dose de par leur action inhibitrice sur les récepteurs D2. L'arrêt de traitement en lien avec ces effets indésirables est cependant faible[12,13,14,19]. Durant les trois études à court terme, cinq patients (un patient prenant de la palipéridone 6 mg, deux patients dans chacun des groupes palipéridone 9 et 12 mg) ont arrêté l'étude en raison d'un trouble du mouvement[13,14]. À long terme, l'incidence de SEP a atteint 25 % dans l'étude d'Emsley. Les pertes au suivi reliées aux SEP ne sont pas mentionnées dans les études d'Emsley et Kramer[19,20].

Contrairement à l'olanzapine, aucun changement métabolique n'a été cliniquement observé (glucose sanguin, taux insuline, taux lipidiques LDL, HDL, TG, CHO total) jusqu'à 52 semaines de traitement[12,13,14,19,20]. Cependant, notons qu'un total de 10 patients sous palipéridone a subi au moins un effet indésirable lié au glucose (hypo ou hyperglycémie, niveau élevé de cétones)[12,14,19]. Le gain de poids rapporté dans les études était en moyenne inférieur à deux kilogrammes sur six semaines[12,13,14], puis de moins de deux kilogrammes supplémentaires lors de l'étude ouverte de 52 semaines[19,20]. En effet, un gain de poids ≥ 7 % a été rapporté chez moins de 20 % des patients traités pour la phase aiguë et chez 15 % des patients traités à long terme[13,14,15,19]. Notons que cet effet semble relié à la dose, en partie en lien avec l'inhibition des récepteurs H1 et 5-HT2c[9,12,13,14,19].

Pour ce qui est de l'allongement de l'intervalle QT, deux patients (un avec palipéridone 6 mg et un autre avec palipéridone 12 mg)[13] ont manifesté, après six semaines de traitement aigu, un intervalle QT corrigé de plus de 450 millisecondes (ms), puis huit autres patients ont montré cette augmentation après 52 semaines de traitement[19]. Un autre patient a manifesté un allongement de l'intervalle QT après 24 semaines de traitement[21]. Aucun cas de torsade de pointes n'a été rapporté jusqu'à présent. Cependant, notons qu'une limite de 500 ms est utilisée dans les études de Davidson et d'Emsley plutôt que 450 ms, tandis que l'étude de Kramer n'en fait même pas mention[15,19,22]. Aussi, peu de données étaient fournies sur les autres facteurs de risque d'augmentation de l'intervalle QT dans les études.

La tachycardie était présente chez près de 8,4 % des patients pour la dose de 3 mg et chez près de 33 % pour les doses de 6 à 15 mg[12,13,14]. L'hypotension orthostatique était présente, tout comme avec la rispéridone, survenant de manière proportionnelle à la dose et, plus fréquemment, aux posologies quotidiennes supérieures à 9 mg. Bien qu'aucune donnée comparative ne soit disponible, mentionnons que le blocage α1 semble moins puissant pour la palipéridone que pour la rispéridone, laissant présager une incidence moins fréquente de ces effets, qui reste toutefois encore à démontrer par des études probantes[6].

L'incidence d'effets indésirables liés à une augmentation des taux sériques de prolactine, incluant la galactorrhée, la gynécomastie, l'aménorrhée et les dysfonctions sexuelles, s'est avérée proportionnelle à la dose dans les études de six semaines, touchant 1 % et moins des patients. Ces résultats étaient significativement plus élevés qu'avec le placebo[12,13,14]. Cependant, ces effets indésirables n'ont pas été la cause de pertes au suivi. Dans l'étude ouverte d'Emsley et coll., une légère diminution des taux de prolactine sérique a été démontrée à partir de la 24e semaine, mais sans retour aux taux normaux et sans mention du nombre de patients touchés[19]. C'est dans l'étude de Kramer que les effets indésirables en lien avec les élévations de prolactine ont été les plus fréquemment observés (4 %, placebo 0 %)[20]. Cela laisse entendre que le taux de prolactine ne s'est pas normalisé après les six premières semaines de traitement.

Malheureusement, aucune donnée probante comparative entre la rispéridone et la palipéridone n'est disponible afin de comparer les symptômes extrapyramidaux, la sédation, le gain de poids, les anormalités métaboliques ainsi que les effets liés à l'hyperprolactinémie. Pour le moment, selon les données à ce jour, le gain de poids ainsi que l'hyperprolactinémie semblent être similaires pour les deux molécules[9]. La palipéridone semble malgré tout bien tolérée puisque les pertes

Tableau IV
Incidence des effets indésirables signalés dans le cadre des études cliniques à court et à long termes menées sur le traitement de la schizophrénie[12,13,14,19,20]

	Palipéridone ER (%)	Placebo (%)	Olanzapine (%)
Maux de tête	14,2 %	12,3 %	10,0 %
Insomnie	11,6 %	12,3 %	11,7 %
Tachycardie	11,6 %	7,3 %	9,0 %
Somnolence	8,8 %	7,7 %	19,7 %
Hyperkinésie	8,8 %	4 %	2,3 %
Gain de poids ≥ 7 %	8,4 %	5,5 %	13,3 %
Tremblements	8,3 %	5 %	2 %
SEP	7 %	3 %	3,5 %
Hypotension orthostatique	3,7 %	1,3 %	5 %
Effets reliés à l'hyperprolactinémie	1,8 %	< 1 %	N/A

SEP : Symptômes extrapyramidaux.

au suivi à la suite des effets indésirables variaient entre 2 % et 7 % dans toutes les études[12,13,14,19].

Populations spéciales

Aucune étude n'a démontré l'innocuité et l'efficacité de la palipéridone chez les moins de 18 ans. L'usage est donc déconseillé par le fabricant[10]. L'innocuité du produit pendant la grossesse n'a pas été établie chez l'humain. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les animaux, mais de fortes doses de palipéridone auraient été associées à un taux élevé de mortalité fœtale chez les animaux[11]. La palipéridone est donc classée catégorie C et ne doit être prescrite chez la femme enceinte que si les bienfaits l'emportent sur les risques[7,10]. La palipéridone est excrétée dans le lait maternel humain et animal, mais les effets sur l'enfant ne sont pas connus. Il est donc préférable de ne pas allaiter jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles[8,11].

L'utilisation de la palipéridone chez les plus de 65 ans s'est révélée efficace et a démontré que le type et la fréquence des effets indésirables étaient semblables à ceux révélés par les études dans une population plus jeune[12]. Cependant, les données étant limitées, il ne faut pas écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité aux effets indésirables, incluant les manifestations cardiaques et la somnolence[7,10,21]. L'utilisation d'antipsychotiques atypiques chez les personnes âgées avec psychoses liées à la démence augmente la mortalité, comparativement au placebo. La palipéridone n'est donc pas approuvée pour cette indication[7,10]. Les comprimés de palipéridone ne pouvant être croqués ou coupés, ils devraient être évités chez les patients ayant de la difficulté à avaler et chez ceux ayant une sténose digestive marquée[10].

En insuffisance rénale, il est recommandé d'instaurer le traitement à des doses de 1,5 mg chez les patients ayant une clairance inférieure à 49 mL/min, mais supérieure à 10 mL/min. Par contre, les comprimés de 1,5 mg ne sont pas disponibles au Canada. Compte tenu de la longue demi-vie de la molécule, il pourrait être approprié d'envisager une posologie alternée de 3 mg tous les deux jours pour commencer.

Mises en garde et contre-indications

La monographie du produit présente une mise en garde quant à l'utilisation de la palipéridone chez les patients avec un prolongement du QT congénital, une histoire d'arythmies, ainsi qu'en concomitance avec un agent prolongeant le QT de façon significative (amiodarone, quinidine, procaïnamide, sotalol, autres antiarythmiques de classe Ia et III, chlorpromazine, thioridazine, gatifloxacine, moxifloxacine)[8,11]. Par ailleurs, puisque la palipéridone augmente le taux de prolactine, il est déconseillé d'utiliser le produit lors d'antécédents de cancer du sein ou lors d'un cancer actif, car environ un tiers des cancers du sein en seraient dépendants[10]. Le fabricant suggère de surveiller les glycémies et le bilan lipidique afin de déceler précocement tout changement métabolique, mais sans donner plus de détail. Nous suggérons, selon les données disponibles pour les autres antipsychotiques, une prise de sang trois mois après l'instauration du traitement, puis annuellement, ainsi qu'une mesure du poids lors de ces suivis[9].

Il est aussi suggéré de surveiller la tension artérielle chez les patients hypertendus traités, car ils pourraient être plus à risque d'hypotension. Puisque la palipéridone abaisse le seuil convulsif, il faut être prudent lors de l'administration à des patients atteints d'épilepsie ou de toute autre maladie les rendant susceptibles de connaître un abaissement du seuil convulsif. Comme pour les autres antipsychotiques, la palipéridone pourrait causer un syndrome neuroleptique malin et de la dyskinésie tardive. La précaution est donc de mise. Notez que les comprimés de 3 mg contiennent du lactose. Ils sont donc déconseillés chez les patients présentant une allergie ou une intolérance au lactose[10].

Interactions médicamenteuses

La palipéridone n'a pas démontré d'interaction cliniquement significative avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes du CYP450 et la Pg-P. Aucun ajustement n'est requis lors de la cessation tabagique[7]. La palipéridone peut potentialiser les effets indésirables des médicaments affectant le système nerveux central ou l'alcool[7]. Aussi, en raison du potentiel de la palipéridone d'induire de l'hypotension orthostatique, il faut informer les patients de ce risque en début de traitement ou lors des augmentations de dose. On doit également surveiller l'utilisation concomitante avec des médicaments qui diminuent la tension artérielle[7]. De plus, l'usage d'agonistes dopaminergiques et de lévodopa avec la palipéridone peut résulter en une diminution de l'effet de la palipéridone[7]. L'utilisation concomitante avec la rispéridone n'a pas été testée, mais comme la palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone, une augmentation des concentrations sériques de palipéridone et des effets indésirables est à prévoir. Il ne semble pas y avoir d'intérêt pharmacologique à associer les deux traitements[7]. Selon une petite étude (n = 23), les taux de palipéridone seraient affectés avec l'administration concomitante de carbamazépine[23]. Les auteurs supposent qu'une induction du CYP 3A4 et des P-gp rénales par la carbamazépine serait à l'origine de cette interaction avec la palipéridone. L'impact clinique est inconnu pour l'instant. Quand on instaure un traitement de carbamazépine, on devrait réévaluer la dose de palipéridone et l'augmenter au besoin. Inversement, lorsqu'on arrête le traitement de carbamazépine, on devrait réévaluer la dose de palipéridone et la réduire si nécessaire. Jusqu'à ce que des données plus complètes soient disponibles, on devrait étendre ces recommandations aux autres inducteurs puissants du CP3A4 et aux inducteurs de la glycoprotéine P[10].

Posologie et coûts de traitement

Dans les essais cliniques, un intervalle posologique de 3 à 15 mg par jour a été étudié, mais la dose maximale recommandée par le fabricant est de 12 mg[10]. La palipéridone est disponible au Canada en comprimés de 3 mg, 6 mg et 9 mg[5]. La dose devrait être ajustée par augmentation de 3 mg à un intervalle d'au moins 5 jours et précédée d'une réévaluation de l'état clinique du patient[10]. Il est recommandé de prendre la dose le matin, avec ou sans nourriture, mais toujours de la même façon[10]. La dose initiale et cible recommandée est de 6 mg une fois par jour. Aucune période initiale d'ajustement posologique n'est nécessaire. Toutefois, dans certains cas, une dose plus faible de 3 mg par jour pourrait suffire selon les autres médicaments pris par le patient. Des ajustements sont nécessaires en insuffisance rénale, soit l'administration d'une dose quoti-

Tableau V
Conseils aux patients

Traitement par la palipéridone (Invega)

- Ce médicament sert à diminuer les symptômes psychotiques, à améliorer et à maintenir le fonctionnement. Il peut prendre de quelques jours à quelques semaines avant d'agir pleinement.
- Il doit être pris régulièrement le matin, avec ou sans nourriture, mais toujours de la même façon.
- Il peut causer de la somnolence et des étourdissements. Évitez l'alcool ainsi que les médicaments pouvant entraîner les mêmes effets indésirables. N'entreprenez pas d'activité nécessitant une grande vigilance avant de connaître les effets que l'Invega provoque sur vous.
- La coquille du comprimé est insoluble et peut apparaître dans les selles.
- Ne pas croquer ou couper le comprimé.
- Si le patient est une femme : vous devrez rapidement informer votre médecin si vous êtes enceinte ou désirez avoir un enfant.
- Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez un ou plusieurs de ces symptômes : fièvre, sudation, rigidité musculaire, confusion ou rythme cardiaque rapide et/ou irrégulier.

dienne initiale de 3 mg et maximale de 6 mg lorsque la clairance à la créatinine se situe entre 50 et 79 mL/min et d'une dose initiale de 1,5 mg et quotidienne maximale de 3 mg lors d'une clairance entre 10 et 49 mL/min[7]. La palipéridone est contre-indiquée à moins de 10 mL/min[7]. Aucun ajustement n'est requis en insuffisance hépatique légère à modérée, mais l'effet est inconnu en insuffisance hépatique sévère[10]. La molécule est parmi les plus dispendieuses qui soient et ne figure pas, à l'heure actuelle, sur la liste de la RAMQ. Voici le prix coûtant par comprimé le plus faible et le plus élevé (générique lorsque disponible) pour les antipsychotiques atypiques de seconde génération : Invega 3 mg (3,78 $), 9 mg (7,56 $); rispéridone 0,25 mg (0,25 $), 4 mg (2,34 $); olanzapine 2,5 mg (1,10 $), 20 mg (9,06 $); quétiapine 25 mg (0,30 $), 300 mg (2,36 $); Zeldox 20 mg (1,85 $), 80 mg (2,12 $).

Conclusion

Contrairement à la rispéridone, la palipéridone peut être administrée rapidement à une dose thérapeutique et ajustée rapidement par la suite (tous les cinq jours). Cette caractéristique permet d'obtenir une réponse rapide en cas de crise aiguë. De plus, la palipéridone n'interagit que faiblement avec le CYP450, ce qui minimise le risque d'interactions médicamenteuses. Aussi, la prise uniquotidienne du médicament peut augmenter l'adhésion au traitement, souvent problématique chez les patients atteints de schizophrénie. Puisqu'aucune étude comparative n'a été réalisée avec les autres antipsychotiques atypiques, et particulièrement la rispéridone, on ne peut que déduire par comparaison indirecte que la palipéridone représente une solution de rechange acceptable pour un patient schizophrène ne présentant pas de contre-indication à son emploi. Par ailleurs, son prix élevé n'est pas négligeable et, pour l'instant, difficilement justifiable. Des données comparatives probantes d'efficacité et d'innocuité ne sont pas disponibles à ce jour pour nous permettre de situer la palipéridone en regard des autres atypiques. L'élimination rénale de la palipéridone en fait toutefois un agent de choix chez la population atteinte d'insuffisance hépatique et peut également constituer une option envisageable pour certains patients, notamment ceux qui présentent un risque élevé d'interactions médicamenteuses. La possibilité d'utiliser la forme à action prolongée administrée à intervalles de quatre semaines (*Invega Sustenna*) sera fort probablement un atout considérable pour son utilisation. ■

Références

1. **Canadian Psychiatr Association.** Clinical Practice Guidelines. Treatment of schizophrenia. The Canadian Journal of Psychiatry 2005; 50(13): Suppl 1.
2. **Schultz SH, et coll.** Schizophrenia : A review. Am Fam Phys 2007; 75(12): 1821-9.
3. **Légaré N.** Mise à jour sur le traitement de la schizophrénie. Les Pages Bleues. Québec Pharmacie. Février 2003. Disponible : www.professionsante.ca/pharmaciens/magazines/quebec-pharmacie/vol-50-no 2.
4. **Lieberman JA, et coll.** (CATIE investigators) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. NEJM 2005; 353(12),: 1209-23.
5. **Santé Canada.** Notice of Decision for Invega, 17 mars 2008.
6. **Marino J, Caballero J.** Paliperidone Extended-Release for the Treatment of Schizophrenia. Pharmacotherapy 2008; 28(10): 1283-98.
7. **AHFS Drug Information.** Paliperidone 28: 16.08.04; 2010.
8. **De Leon J, Wynn G, Sandson NB.** The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. Psychosomatics. 2010 Jan; 51(1): 80-8.
9. **Alderman PC.** Antipsychotics. Dans : Clinical Handbook of Psychotropic Drugs.17th Edition. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers; 2007, 83-134.
10. **Association des pharmaciens du Canada.** Palipéridone. Dans : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Version électronique e-CPS. [En Ligne. Cité le 20 juin 2010.] Disponible : www.e-therapeutics.ca
11. **Association des pharmaciens du Canada.** Rispéridone. Dans : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Version électronique e-CPS. [En Ligne. Cité le 20 juin 2010.] Disponible : www.e-therapeutics.ca
12. **Marder SR, et coll.** Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets : Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. Biol Psychiatry 2007; 62: 1363-70.
13. **Kane J, et coll.** Treatment of Schizophrenia with paliperidone extended-release tablets : A 6-week placebo-controlled trial. Schizophrenia Research 2007; 90: 147-61.
14. **Davidson M, et coll.** Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER) : Results of a 6-week, randomised, placebo-controlled study. Schizophrenia Research 2007; 93: 117-30., et Paliperidone extended-release tablets in schizophrenia patients previously treated with risperidone. Int Clin Psychopharmacol. 2008 Jul; 23(4): 209-15.
15. **Lindenmayer JP, et coll.** Schizophrenia : Measurements of psychopathology. Psychiatr CLin N Am 2007; 30: 339-63.
16. **Juckel G, Morosini PL.** The new approach : Psychosocial functioning as necessary outcome criterion for therapeutic success in schizophrenia. Current opinion in Psychiatry 2008; 21: 630-9.
17. **Canuso, et coll.** Paliperidone extended-release tablets in schizophrenia patient previously treated with risperidone. Int J Clin Psychopharm 2008; 23: 209-15.
18. **Canuso CM, et coll.** Randomised, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated scizophrenia. Am J Psychiatry. 2009 Juin; 166(6): 691-701.
19. **Emsley R, et coll.** Efficacy and safety of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia : Pooled data from three 52-week open-label studies. Int Clin Psychopharmacol 23: 343-56.
20. **Kramer M, et coll.** Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 2007; 27: 6-14.
21. **Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdekens M.** Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia : A double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. Am J Geriatr Psychiatry. 2008 Jan;16(1): 31-43.
22. **Dlugosz H, Nasrallah HA.** Paliperidone : A new extended-release oral atypical antipsychotic. Expert Opin Pharmacother 2007; 8(14): 2307-13.
23. **Chwieduk CM, Keating GM.** Paliperidone extended release : A review of its use in the management of schizophrenia. Drugs 2010 Jul 9; 70(10): 1295-317.

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

13) Lequel des énoncés suivants est vrai ?

A. La palipéridone est indiquée dans le traitement aigu et le maintien de la schizophrénie.
B. L'efficacité de la palipéridone est comparable à celle de la rispéridone.
C. La palipéridone est inefficace chez les patients n'ayant pas répondu à la rispéridone.
D. La palipéridone est indiquée dans le traitement de la démence chez la personne âgée.
E. La palipéridone est indiquée dans le traitement de la dépression.

14) Lequel des énoncés suivants est faux ?

A. La palipéridone peut être donnée aux insuffisants rénaux, mais nécessite un ajustement.
B. La palipéridone ne nécessite aucun ajustement des doses et peut être instaurée à dose thérapeutique.
C. Contrairement à la rispéridone, la palipéridone ne cause pas d'élévation des taux de prolactine.
D. Aucune interaction cliniquement significative n'a été rapportée.
E. Les comprimés de palipéridone ne peuvent être croqués ni coupés.

Veuillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 66 ▶

Tableau III
Principales études sur la palipéridone en traitement de la schizophrénie chez l'adulte

Études en phase aiguë	Marder et coll.[12]	Kane et coll.[13]	Davidson et coll.[14]
Population	PANSS total : 70-120 Diagnostic de schizophrénie ≥ 1an (critère DSM-IV) Inclus : H et F adultes		
	N = 444	N = 630	N = 618
Devis	Étude randomisée, contrôlée placebo, double insu, multicentrique, groupe parallèle Durée : 6 semaines		
Schéma posologique	Placebo	Placebo	Placebo
	Palipéridone 6 mg et 12 mg die Olanzapine 10 mg die	Palipéridone 6, 9 et 12 mg die Olanzapine 10 mg die	Palipéridone 3, 9 et 15 mg die Olanzapine 10 mg die
OBJECTIF PRIMAIRE			
↓ PANSS total vs placebo	6 mg : p = 0,006 12 mg : p < 0,001	6, 9, 12 mg : p < 0,001	3,9,15 mg : p < 0,001
OBJECTIFS SECONDAIRES			
↓ ⩾ 30 % PANSS	6 mg : 50 % (p = 0,025) 12 mg : 51 % (p = 0,012) Olanzapine 10 mg : 45,7 % Placebo : 34 %	6 mg : 56 % (p < 0,001) 9 mg : 51 % (p < 0,001) 12 mg : 61 % (p < 0,001) Olanzapine 10 mg : 52 % Placebo : 30 %	3 mg : 39,8 % (p ≤ 0,005) 9 mg : 45,5 % (p ≤ 0,005) 15 mg : 52,7 % (p ≤ 0,005) Placebo : 18,3 %
↓ ≥ 50 % PANSS	6 mg : 22 % (p = 0,236) 12 mg : 27 % (p = 0,015) Olanzapine : 10 mg : 30 % Placebo : 14 %	6 mg : 22 % (N/D) 9 mg : 23 % (N/D) 12 mg : 32 % (p = 0,001) Olanzapine 10 mg : 52 % Placebo : 15 %	N/D
↓ échelle CGI-S	6 mg : p = 0,009 12 mg : p < 0,001	6, 9, 12 mg : p < 0,001	3,9,15 mg : p < 0,001
↑ échelle PSP	6 mg : p = 0,007	6, 9, 12 mg : p < 0,001	3,9,15 mg : p < 0,001

Études à long terme	Emsley et coll.19		Kramer et coll.20
Population	Patients ayant terminé l'une des 3 études de 6 semaines en traitement aigu ou y ayant participé pendant au moins 21 jrs pour manque d'efficacité H et F entre 18 et 65 ans, N = 1083		H et F entre 18 et 65 ans Diagnostic de schizophrénie, ≥ 1an (critère DSM-IV) PANSS total : 70-120 N = 207 (phase de randomisation)
Devis	3 études ouvertes, multicentriques (prolongation des études de 6 semaines présentées au **tableau III**) Durée : 6 sem. + 52 semaines		Randomisée, contrôlée placebo, multicentrique, à double insu Durée : 52 semaines
Schéma posologique	Administration die palipéridone 9 mg en dose d'instauration, avec possibilité d'augmentation ou de diminution de 3 mg q 7 jours. Intervalle permis : 3-15 mg Classification des groupes*: 1-placebo/palipéridone 2-palipéridone/palipéridone 3-olanzapine/palipéridone		5 phases : 1) Phase de sélection 2) Phase d'inclusion : 8 semaines, essai ouvert avec doses flexibles de palipéridone ER 3 à 15 mg jusqu'à stable pour un minimum de 2 semaines 3) Phase de stabilisation : 6 semaines, essai ouvert, doses idem phase d'inclusion 4) Phase de randomisation, double-aveugle des patients stabilisés. Palipéridone (doses idem phase d'inclusion) ou placebo 5) 52 semaines, essai ouvert (optionnel) Les patients demeuraient dans la phase de randomisation ad récurrence, sortie de l'étude ou ad complétion de l'étude
RÉSULTATS			
↓ 30 % PANSS	Étude sur 58 sem. 68 % gr.1 69 % gr.2 66 % gr.3 p : N/D	Étude sur 52 sem. 47 % gr.1 35 % gr.2 33 % gr.3 p : N/D	Objectif primaire : ↑ statistiquement significative du temps avant une récurrence durant la phase 4 à double insu (palipéridone ER vs placebo) (p = 0,001). Temps pour que 25 % des patients aient une récurrence : 3 jrs placebo (IC : 14 à 42 jrs) vs 83 jrs Palipéridone (IC : 32 à non calculable).
↓ 50 % PANSS	43-46 % p : N/D	18-27 % p : N/D	
↓ du nombre de patients déclarés, gravement atteints selon échelle CGI-S	37,4 % gr.1 41,1 % gr.2 42,5 % gr.3 p : N/D	N/D	Taux de récurrence à 52 sem. : 52 % placebo vs 22 % pali
↑ échelle PSP	N/D	58,7 % gr.1 47,5 % gr.2 43,7 % gr.3 p : N/D	Objectifs secondaires : - ↓ PANSS total 13,6 %, p < 0,003 - ↑ échelle PSP 10,4 %, p < 0,003 - ↑ CGI-S -2 à -3, p < 0,003 - ↑ échelle de qualité de vie en schizophrénie 12,5 %, p < 0,04 - ↓ échelle visuelle analogue de sommeil 19,6 %, p < 0,003

PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale; CGI-S : Clinical Global Impressions-Severity; PSP : Personal and Social Performance; N/D : Donnée non disponible;
H : homme; F : femme; IC : intervalle de confiance; sem. : semaines; gr. : groupe; jrs : jours; pali : palipéridone

Allongement de l'intervalle QT et polypharmacie en pédiatrie

Parmi l'ensemble des événements indésirables médicamenteux, les effets sur la fonction cardiaque sont généralement moins fréquents que ceux sur les systèmes cutané, nerveux et gastro-intestinal. La survenue d'un effet indésirable cardiaque est parfois imprévisible et les conséquences peuvent être importantes sur l'état de santé du patient (p. ex., arythmie, cardiomyopathie, décès). Voici le cas d'un allongement du QT chez un enfant polymédicamenté en établissement de santé.

Présentation du cas

A.B., une fillette née à 28 6/7 semaines d'âge gestationnel, est hospitalisée depuis sa naissance pour plusieurs problèmes de santé. Une entérocolite nécrosante (ECN) à la naissance a entraîné une sténose iléale nécessitant de multiples chirurgies sur plusieurs mois. À l'âge de 17 semaines, elle souffre de reflux gastro-œsophagien. Un traitement par lansoprazole à raison de 4 mg deux fois par jour par voie orale (2 mg/kg/jour) et par métoclopramide est instauré. La dose de métoclopramide varie entre 0,8 et 1 mg trois à quatre fois par jour, par voie orale (0,6-0,8 mg/kg/jour), jusqu'à l'âge de 29 semaines. À ce moment, la persistance du reflux chez l'enfant conduit l'équipe médicale à changer le traitement. Le pantoprazole 4,5 mg par voie intraveineuse (IV) deux fois par jour (1,9 mg/kg/j) et le cisapride 0,9 mg quatre fois par jour (0,8 mg/kg/j) par voie orale sont alors administrés. À 32 semaines de vie, la fillette subit sa troisième chirurgie, au cours de laquelle l'iléostomie est fermée et une gastrostomie est mise en place. Le pantoprazole intraveineux et le cisapride oral sont cessés. En postopératoire, la patiente est transférée aux soins intensifs, où elle est intubée. La difficulté alimentaire persiste. On instaure à nouveau la métoclopramide, cette fois-ci par voie intraveineuse. Comme elle présente une trachéomalacie, l'extubation promet d'être laborieuse. Afin d'éviter des blessures à la trachée déjà étroite et enflammée, on vise une sédation adéquate. Malheureusement, la médication initiale s'avère insuffisante et on décide d'introduire de la dexmédétomidine (DEX) en vue d'obtenir une sédation optimale (**tableau I**).

Ainsi, la DEX est administrée durant quatre jours (J-4 à J-1), sans amélioration satisfaisante de la sédation (dose cumulative reçue au jour -1 = 336,50 µg, soit 46 µg/kg). Au jour 0 (J0), on détecte un allongement de l'intervalle QT (520/591 ms [millisecondes] – QT/QTc) à l'électrocardiogramme (ECG) chez la patiente. Elle est alors âgée de huit mois et pèse 7,3 kg. Les valeurs demeurent élevées au J1 (470/555 ms) et J3 (394/525 ms). À noter qu'elle est aussi traitée pour son état d'agitation par de l'halopéridol depuis six jours (dose cumulative au jour 0 = 5,6 mg, soit 0,76 mg/kg). Parce que l'halopéridol est reconnu pour son potentiel à augmenter l'intervalle QT, il est cessé au jour 0, dès l'apparition de l'allongement du QT. En dépit de l'arrêt de l'halopéridol, aucune amélioration n'est notée en ce qui concerne l'ECG dans les jours qui suivent. Au jour 3, on décide de cesser la métoclopramide devant la persistance de l'allongement du QT. L'ECG se normalise au jour 5. Il faut mentionner qu'un ECG avait été effectué par le passé (jour -50), avant l'instauration du traitement par du cisapride. À ce moment, l'ECG était normal. Le **tableau I** présente le fil chronologique des médicaments utilisés. Durant cet épisode, on note une hypokaliémie et une bradycardie peu significative. On ne note aucune hypomagnésémie. Les valeurs des éléments faisant l'objet d'un monitorage lors de l'événement sont présentées au **tableau II**.

Discussion

L'ECG représente graphiquement le potentiel électrique de l'activité musculaire du cœur recueillie par des électrodes à la surface de la peau. L'intervalle QT, mesuré depuis le début du QRS jusqu'à la fin de l'onde T, correspond à l'ensemble de la dépolarisation et de la repolarisation ventriculaire. La durée de l'intervalle QT varie en fonction de la fréquence cardiaque et diminue quand la fréquence cardiaque augmente. En clinique, on utilise le QT corrigé (QTc – mesure de l'intervalle QT corrigé pour la fréquence), le plus souvent selon la formule de Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$ **[intervalle entre la survenue de deux complexes QRS subséquents sur l'ECG])**[1].

On considère que l'intervalle QT est allongé lorsque l'intervalle QTc pour la fréquence cardiaque (QTc) dépasse 460 ms chez les enfants de 15 ans et moins. Un intervalle entre 440-460 ms est considéré comme critique. Au-delà de 15 ans, on considère qu'il est allongé lorsque le QTc est supérieur à 460 ms chez les garçons et supérieur à 470 ms chez les filles. Dans certains cas, l'allongement de l'intervalle QT peut être symptomatique, pouvant, par exemple, causer une syncope ou, pire, une tachycardie ventriculaire polymorphique (torsades de pointes), voire un décès[2].

L'allongement du QT peut être d'origine familiale ou iatrogénique. Plusieurs mutations génétiques ont été détectées chez des patients présentant un syndrome du QT long, entraînant

Texte rédigé par **Marie-Élaine Métras**, candidate au Pharm. D., 3e année, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, **Annie Lavoie**, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne, CHU Sainte-Justine, **Aurélie Closon**, B. Pharm., assistante de recherche, unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, et **Jean-François Bussières**, B. Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P., chef du département de pharmacie et de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, et professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

Texte original soumis le 13 septembre 2010.

Texte final remis le 26 novembre 2010.

Révision : Christine Hamel, B. Pharm., M.Sc., Hôpital BMP, Cowansville.



des malformations des canaux ioniques. Aux États-Unis, on attribue 3000 à 4000 cas de mort subite durant l'enfance à un syndrome du long QT congénital. L'incidence dans la population générale est estimée à un cas sur 2500 à 10 000 individus[3,4]. Il existe différentes formes d'allongement du QT d'origine familiale. La forme la plus connue est le syndrome de Romano-Ward, une forme autosomale dominante. Il existe aussi le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen, qui se transmet de manière autosomique récessive et se caractérise par un allongement du QT, accompagné d'une surdité neurosensorielle non décrite dans le syndrome de Romano-Ward[5]. Aussi, certains patients sont des porteurs silencieux de mutations qui comportent une faible pénétration (*low penetrance*) et sont difficiles à diagnostiquer (ECG normal) et à prédire en clinique[6]. De plus, l'allongement de l'intervalle QT peut être acquis – il est alors causé par une affection (p. ex., myocardite ou hypothyroïdie) ou un déséquilibre électrolytique (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie), mais, le plus souvent, il est provoqué par un médicament[7]. La quinidine est le premier médicament associé à ce phénomène rapporté par Freyen en 1918. Depuis, de nombreux médicaments utilisés en cardiologie (p. ex., sotalol, procaïnamide, amiodarone, dofétilide, ibutilide) et pour d'autres indications (p. ex., cisapride, clarithromycine, érythromycine, dropéridol) ont été associés à des allongements du QT[8]. On rapporte que les médicaments les plus fréquemment impliqués dans l'apparition de torsades de pointes sont les médicaments du système cardiovasculaire (26,2 %), ceux du système nerveux central (21,9 %), les anti-infectieux (19 %) et les antihistaminiques (11,6 %)[9]. Chez certains patients présentant déjà un prolongement de l'intervalle QT et/ou des facteurs de risque, ces médicaments peuvent être contre-indiqués ou nécessiter des précautions particulières, comme un ECG de contrôle en prétraitement et des ECG de suivi au cours de celui-ci.

L'allongement du QT résulte généralement d'un prolongement de la repolarisation cardiaque par l'intermédiaire du blocage des canaux potassiques. Le canal potassique le plus étudié est le canal I_K, formé de deux composantes distinctes sur le plan cinétique et pharmacologique, soit une composante activée rapidement (I_{Kr}) et une autre, lentement (I_{Ks}). C'est le courant I_{Kr} qui serait davantage impliqué dans les modifications de l'intervalle QT. De plus, la plus importante sous-unité du courant I_{Kr} est encodée par la protéine humaine *ether-a-go-go related gene* (hERG), qui est majoritairement exprimée au cœur[8,10].

En ce qui concerne l'état clinique du patient, plusieurs facteurs peuvent contribuer à un allongement du QT. Notamment, la présence de troubles électrolytiques peut être déterminante. L'hypokaliémie, notée chez notre patiente, peut contribuer à diminuer les courants sortants repolarisants via une réduction de l'activité de la pompe Na^+/K^+-ATPase et des canaux potassiques[10]. De plus, la présence d'une bradycardie entraîne aussi une repolarisation plus lente, qui augmente le risque d'allongement de l'intervalle QT. La bradycardie est associée à une augmentation de l'inactivation des canaux potassiques, ainsi qu'à une réduction des courants sortants de la pompe Na^+/K^+-ATPase. La bradycardie n'est pas étrangère à l'ajout de dexmédétomidine, reconnue pour entraîner cet effet cardiaque chez 5 % à 14 % des patients[11].

Puisque le prolongement de l'intervalle QT est un effet secondaire concentration-dépendant de type A, il est possible de contrôler sa fréquence d'apparition par un ajustement approprié de la dose du médicament concerné. Cet ajustement doit notamment tenir compte de la demi-vie du médicament[12].

Dans notre cas, plusieurs médicaments peuvent expliquer la survenue d'un allongement de l'intervalle QT. La patiente a reçu du cisapride durant 21 jours, mais il a été cessé au J-27. La demi-vie du

Tableau I
Profil pharmacologique de la patiente de 32 semaines du J-6 à J3

Noms génériques des médicaments	Posologies	J-6	J-5	J-4
Métoclopramide	1,3 mg IV 4 fois par jour	X	X	X
Dexmédétomidine	Variable			Perfusion IV 0,6 µg/kg/h
Halopéridol	Variable	0,15 mg IV 4 fois par jour	0,15 mg IV 4 fois par jour	0,2 mg IV 4 fois par jour
Acétaminophène	85 mg PO/IR 4 à 6 fois par jour au besoin	X	X	X
Acide ursodéoxycholique	60 mg PO 3 fois par jour	X	X	X
Benztropine	0,12 mg IV 2 fois par jour		X	X
Clonidine	9-13 µg PO 4 fois par jour	X	X	Cessé
Diphenhydramine	5,7-6 mg IV 4 fois par jour	X	X	X
Fentanyl	10-20 µg IV pré aspiration	X	X	X
Furosémide	6 mg IV 3 à 4 fois par jour au besoin	X	X	X
Hydrate de chloral	100 mg PO/IR 6 fois par jour au besoin	X	X	X
Hydromorphone	Perfusion IV 0,25 mg/mL. Débit selon prescription		X	X
Kétamine	Perfusion IV 10 mg/mL. Débit selon prescription			
Kétamine	7 mg IV au besoin si agitation			
Méropenem	140 mg IV 3 fois par jour			
Métolazone	0,6 mg PO 2 fois par jour			
Midazolam	Perfusion IV 1 mg/mL. Débit selon prescription			
Oméprazole	6 mg PO 2 fois par jour	X	X	X
Propofol	10 mg IV pré aspiration			
Rocuronium	6 mg IV au besoin si combat le ventilateur	X	X	X
Spironolactone	10 mg PO 2 fois par jour			
Tobramycine	20-26 mg 2 à 3 fois par jour			
Vancomycine	75 mg IV 4 fois par jour			

« En matière de prévention de l'allongement de l'intervalle QT, il est judicieux de choisir, lorsque possible, d'autres options de traitement plus sécuritaires chez les patients présentant des facteurs de risque additionnels. »

cisapride est de 10 heures, de sorte que l'allongement du QT observé n'y est sans doute pas lié. La patiente a reçu, à dose faible, de l'hydrate de chloral, si nécessaire, sur une période de 26 jours précédant l'effet indésirable de médicament (EIM), sans altération de l'ECG. L'hydrate de chloral, à doses élevées ou en présence d'une malformation congénitale, peut aussi entraîner un allongement de l'intervalle QT[13]. On ne peut écarter la présence d'une malformation congénitale compte tenu de la prématurité, mais cette malformation n'a pas été objectivée sur le plan clinique jusqu'à présent. De plus, on peut écarter la présence d'une mutation silencieuse prédisposant à l'allongement du QT, notamment chez des patients ayant eu recours à d'autres médicaments reconnus pour cet EIM (p. ex., cisapride), même utilisés à doses thérapeutiques et sécuritaires.

L'halopéridol est un autre médicament reconnu pour son effet sur l'intervalle QT. La patiente a reçu, à la dose de 0,08 à 0,16 mg/kg/j, par voie intraveineuse, de l'halopéridol durant sept jours (arrêt au J0). La demi-vie de l'halopéridol est de 14 heures en moyenne, de sorte que l'allongement du QT observé n'y est pas forcément étranger. La Food and Drug Administration a émis en 2007 un avis mentionnant une observation plus marquée d'un allongement de l'intervalle QT lors de l'administration non approuvée d'halopéridol par voie IV que lors de l'administration par voie intramusculaire. On peut donc penser que la voie d'administration de ce médicament a été impliquée dans l'apparition de l'effet indésirable[14].

Pour la métoclopramide, la monographie rapporte des effets secondaires cardiovasculaires de type bradycardie ou tachycardie supraventriculaire. Toutefois, on ne mentionne pas un risque d'allongement de l'intervalle QT avec ce médicament[15]. Cependant, on soupçonne que la métoclopramide puisse avoir un effet sur le courant encodé par la protéine hERG, comme le cisapride ou la dompéridone. Aussi, Claassen et coll. ont démontré que l'effet de la métoclopramide sur la protéine hERG serait dépendant de la concentration[16]. En 2003, Ellidokuz et coll. ont avancé trois hypothèses quant à l'influence de la métoclopramide sur l'intervalle QT[17]. Son effet antagoniste dopaminergique pourrait influer sur le contrôle cardiaque autonome et altérer la repolarisation cardiaque. Son effet agoniste sur les récepteurs 5-HT_4 pourrait également provoquer une vasoconstriction des artères coronaires collatérales. Enfin, elle pourrait présenter un effet antiarythmique de classe III, comme le cisapride ou la dompéridone[17].

Le site Internet qtdrugs.org, créé par le Centre pour l'éducation et la recherche sur les thérapeutiques de l'Université de l'Arizona, classe les médicaments pouvant allonger l'intervalle QT en trois catégories : « risque de provoquer des torsades de pointes (TdP) », « risque possible de provoquer des TdP » et « risque conditionnel de provoquer des TdP ». Selon leur classification, l'halopéridol et l'hydrate de chloral se trouvent respectivement dans les première et seconde

J-3	J-2	J-1	J0	J1	J2	J3
X	X	X	X	X	X	Cessé
Perfusion IV 0,66 µg/kg/h	Perfusion IV 0,66 µg/kg/h	Cessé				
0,2 mg IV 4 fois par jour	0,2 mg IV 4 fois par jour	0,3 mg IV 4 fois par jour	Cessé			
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	Cessé	
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
		X	Cessé			
		X	X	X	X	X
				X	X	Cessé
	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
			X	X	X	Cessé
X	X	X	X	X	X	X
				X	X	X
		X	X	Cessé		
		X	X	Cessé		

catégories. Curieusement, la métoclopramide n'est reprise dans aucune des trois listes.

Enfin, il est important de souligner la présence de plusieurs interactions médicamenteuses potentielles. Premièrement, la métoclopramide est un substrat moyen du cytochrome P450 2D6, alors que, *in vitro*, la DEX (dexmédétomidine) a un potentiel d'inhibiteur fort de ce même cytochrome[18]. Deuxièmement, l'halopéridol est lui aussi un inhibiteur de ce même cytochrome[19]. En présence de ces interactions, nous risquons d'observer une hausse des concentrations de métoclopramide et du risque d'effets indésirables associés à la métoclopramide.

Imputabilité

En utilisant l'échelle de Naranjo, nous obtenons un score d'imputabilité de 5 pour la métoclopramide de même que pour l'halopéridol, ce qui indique la probabilité de l'implication de ces médicaments dans l'observation de l'allongement de l'intervalle QT[20]. Par curiosité, un score pour le cisapride a été calculé, malgré le temps écoulé entre le dernier traitement et l'apparition de l'allongement du QT (27 jours) ainsi que la demi-vie de ce médicament (10 heures). Le score obtenu a été de 3. Pour l'hydrate de chloral, le score calculé était de 2.

Prévention et traitement

En matière de prévention de l'allongement de l'intervalle QT, il est judicieux de choisir, lorsque possible, d'autres options de traitement plus sécuritaires chez les patients présentant des facteurs de risque additionnels (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, interactions médicamenteuses, autre traitement connu pour potentiellement allonger l'intervalle QT). Dans la négative, une correction de ces facteurs de risque doit être envisagée, ainsi qu'un monitorage étroit à l'aide de l'ECG.

Concernant le traitement des TdP, les recommandations de base sont le retrait de l'agent causal, la correction des troubles électrolytiques, la stimulation cardiaque à l'aide d'un *pacemaker* et l'administration intraveineuse de sulfate de magnésium. Dans certains cas aigus, l'isoprotérénol peut être envisagé. Les autres interventions, incluant l'administration de potassium, de lidocaïne ou encore de mexilétine, peuvent être considérées, bien que le niveau de preuve soit moins bien établi[21].

Conclusion

La présentation de ce cas permet d'illustrer les nombreux facteurs prédisposant à la survenue d'un allongement du QT. Pour notre jeune patiente, l'hypokaliémie, la bradycardie et la polypharmacie (et potentiellement les interactions en découlant) ont contribué à l'apparition de cet effet indésirable. Il est important de garder à l'esprit le potentiel d'arythmie (« arythmogène ») de chacun des médicaments utilisés, de même que les facteurs de risque associés lors de la prise en charge d'un patient ayant un profil pharmacologique lourd. ■

Tableau II
Éléments surveillés

	Jour -6	Jour -3	Jour -1	Jour 0	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5
Potassium (N : 3,6-6,2)* (mmol/L)			2,8	3,1	3,3	3,2	3,4	2,6	3,3
Magnésium (N : 0,70-1,00) (mmol/L)				0,92			0,98	1,09	1,12
QT/QTc				530/591 ms	470/555 ms		394/525 ms		338/471 ms
Fréquence cardiaque (bpm)	120	105	100	75	84		107		117

* Normale pédiatrique

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE

15) Parmi les énoncés suivants sur l'allongement de l'intervalle QT, lequel est faux ?

A. La durée de l'intervalle QT varie en fonction de la fréquence cardiaque.
B. L'allongement du QT peut être d'origine familiale ou iatrogénique.
C. L'allongement du QT résulte généralement d'un prolongement de la repolarisation cardiaque par l'intermédiaire du blocage des canaux potassiques.
D. Il existe différentes formes d'allongement du QT d'origine familiale. La plus connue est le syndrome de Romano-Ward, une forme autosomale dominante.
E. L'intervalle QT, mesuré depuis le début du QRS jusqu'à la fin de l'onde T, correspond à l'ensemble de la dépolarisation et de la repolarisation auriculaire.

16) Concernant la prévention et le traitement des torsades de pointes (TdP), lequel de ces énoncés est faux ?

A. Lors du traitement d'une TdP, une des recommandations de base est la correction des troubles électrolytiques.
B. En présence d'une hypokaliémie chez un patient, l'administration d'un médicament connu pour allonger l'intervalle QT peut se faire sans risque.
C. Le sulfate de magnésium intraveineux fait partie du traitement des TdP.
D. Pour les cas aigus de TdP, l'isoprotérénol peut être administré.
E. Dans le traitement d'une TdP, l'administration de potassium, de lidocaïne ou encore de mexilétine peut être considérée, bien que le niveau de preuve soit moins bien établi.

Veuillez reporter vos réponses dans le formulaire de la page 66 ▶

Références

1. **Walsh EP, Alexander ME, Cecchin F.** Chapitre 12 : Electrocardiography and Introduction to Electrophysiologic Techniques. Dans : Keane : Nadas' Pediatric Cardiology. 2e éd. Philadelphie : Saunders Elsevier, 2006. [En ligne. Page consultée le 13 septembre 2010.] www.mdconsult.com/books/page.do?eid=4-u1.0-B978-1-4160-2390-6..50017-9&isbn=978-1-4160-2390-6&type=bookPage&sectionEid=4-u1.0-B978-1-4160-2390-6..50017-9&uniqId=218412437-7#4-u1.0-B978-1-4160-2390-6..50017-9
2. **Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W.** QT Interval : How to measure mit and what is « normal ». J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17(3): 333-6.
3. **Vincent GM.** The molecular genetics of the long QT syndrome : Genes causing fainting and sudden death. javascript:AL_get(this, 'jour', 'Annu Rev Med.'); Ann Rev Med 1998; 49: 263-74.
4. **Schwartz PJ.** The long QT syndrome. Curr Probl Cardiol 1997; 22(6): 297-351.
5. **Chiang CE, Roden DM.** The long QT syndromes : Genetic basis and clinical implications. J Am Coll Cardiol 2000; 36(1): 1-12.
6. **Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ.** Low penetrance in the long-QT syndrome : Clinical impact. Circulation 1999; 99(4): 529-33.
7. **Sanoski CA, Schoen MD, Bauman JL.** Arrythmias. Dans : Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy : A pathophysiologic approach. 3e éd. United States : McGraw Hill; 1995; 279-314.
8. **Witchel HJ.** Drug-induced hERG Block and Long QT Syndrome. Cardiovasc Ther 2010. [Epub ahead of print].
9. **Fung MC, Hsiao-hui Wu H, Kwong K, et coll.** Evaluation of the profile of patients with QTc prolongation in spontaneous adverse event reporting over the past three decades 1969-1998. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2000; 9(Suppl1): S24-5.
10. **Morissette P, Hreiche R, Turgeon J.** Drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes. Can J Cardiol 2005; 21(10): 857-64.
11. **Buck ML.** Dexmedetomidine use in pediatric intensive care and procedural sedation. J Pediatr Pharmacol Ther 2010; 15: 17-29.
12. **Shah RR.** The significance of QT interval in drug development. Br J Clin Pharmacol 2002; 54(2): 188-202.
13. **Arizona CERT.** Drugs to be avoided by patients with congenital long QT syndrome. [En ligne. Page consultée le 9 septembre 2010.] www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/list-03.cfm?sort=Brand_name
14. **Food and Drug Administration.** Information healthcare professionals. [En ligne. Page consultée le 9 septembre 2010.] www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm085203.htm
15. **Micromedex Healthcare series.** Monographie de la métoclopramide. Thomson Micromedex. [En ligne. Page consultée le 9 septembre 2010.] www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/2630EE/DUPLICATIONSHIELDSYNC/816DB6/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0183/ContentSetId/31#secN10ECE
16. **Claassen S, Zeinkler BJ.** Comparison of the effects of metoclopramide and domperidone on HERG channels. Pharmacology 2005; 74(1): 31-6.
17. **Ellidokuz E.** The effect of metoclopramide on QT dynamicity : Double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy male volunteers. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18(1): 151-5.
18. **Rodrigues AD, Roberts EM.** The *in vitro* interaction of dexmedetomidine with human liver microsomal cytochrome P4502D6 (CYP2D6). Drug Metab Dispos 1997; 25(5): 651-55.
19. **Slaughter RL, Edwards DJ.** Recent advances : The cytochrome P450 enzymes. Ann Pharmacother 1995; 29(6): 619-24.
20. **Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et coll.** A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30(2): 239-45.
21. **Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et coll.** ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). J Am Coll Cardiol 2006; 48(5): e247-346.

ERRATUM
PLACE AUX QUESTIONS

Dans la chronique *Place aux questions* du numéro de février-mars 2011, intitulée *Comment utiliser les agents stimulant le système des incrétines dans le traitement du diabète de type 2 ?*, il y a eu inversion dans le **tableau I**. Dans la première colonne, « Effet sur le poids corporel » aurait dû prendre la place de « Incidence d'hypoglycémie », et vice-versa.

Par ailleurs, l'exénatide n'est pas un analogue du GLP-1, mais plutôt un dérivé synthétique de l'exendin-4. Le liraglutide est, quant à lui, un analogue du GLP-1. Les deux agents peuvent être décrits comme des agonistes du GLP-1. L'exénatide a été approuvé au Canada à la mi-janvier 2011.

Le tableau aurait dû apparaître tel que présenté ci-dessous :

N.B. : La version grand format du tableau corrigé est disponible sur ProfessionSante.ca.

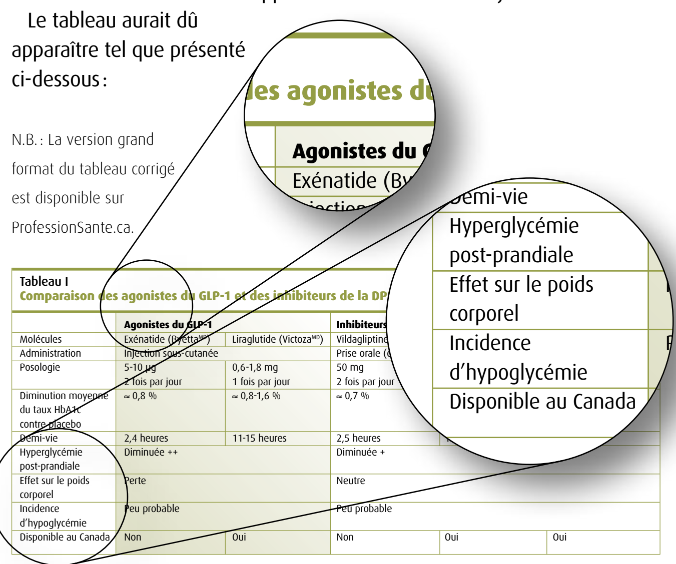
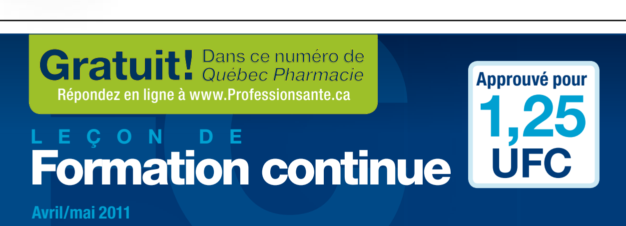


Tableau I
Comparaison des agonistes du GLP-1 et des inhibiteurs de la DP

	Agonistes du GLP-1		Inhibiteurs		
Molécules	Exénatide (Byetta[MD])	Liraglutide (Victoza[MD])	Vildagliptine		
Administration	Injection sous-cutanée		Prise orale (		
Posologie	5-10 µg 2 fois par jour	0,6-1,8 mg 1 fois par jour	50 mg 2 fois par jour		
Diminution moyenne du taux HbA1c contre placebo	≈ 0,8 %	≈ 0,8-1,6 %	≈ 0,7 %		
Demi-vie	2,4 heures	11-15 heures	2,5 heures		
Hyperglycémie post-prandiale	Diminuée ++		Diminuée +		
Effet sur le poids corporel	Perte		Neutre		
Incidence d'hypoglycémie	Peu probable		Peu probable		
Disponible au Canada	Non	Oui	Non	Oui	Oui



Notions de pharmacovigilance et de gestion des risques : l'industrie pharmaceutique et les pharmaciens font progresser la sécurité des patients

Par Nancy Hanna, B. Comm, B. Pharm

Après avoir réussi cette leçon, le pharmacien sera en mesure de :

1. discuter des limites des données sur l'innocuité provenant des essais cliniques et de l'importance de déclarer les effets indésirables;
2. décrire les principes généraux des activités de pharmacovigilance dans l'industrie pharmaceutique et la réglementation entourant ces activités;
3. comprendre les processus associés à la déclaration des effets indésirables;
4. décrire le principe de l'évaluation du rapport avantages/risques et la planification de la gestion des risques;
5. reconnaître le rôle fondamental que joue le pharmacien en matière de pharmacovigilance et de gestion des risques.

Leçon offerte grâce à subvention à visée éducative de:



Licence de mise en marché

Numéro de produit : 00009911
Marque nominative : Lavement Fleet®
Émise à :
Nom du titulaire : Johnson & Johnson — Merck Produits aux consommateurs du Canada
88 McNabb Street
Markham (Ontario)
L3R 5L2
Canada
Autorisé pour ce qui suit :
Forme pharmaceutique : Solution
Voie d'administration recommandée : Voie rectale

Dose recommandée : Adultes et enfants de 12 ans et plus : 120 ml suivant les besoins ou tel que prescrit. Éviter l'usage répété à intervalles rapprochés. Enfants de 2 à 12 ans : 60 ml suivant les besoins ou tel que prescrit. Éviter l'usage répété à intervalles rapprochés. On recommande le décubitus latéral gauche avec genou droit fléchi ou la position genu-pectorale. L'auto-administration peut être pratiquée en s'allongeant sur une serviette, sur le carrelage de la salle de bains ou dans la baignoire. ADMINISTRATION DU LAVEMENT : Il n'est pas nécessaire de chauffer le lavement; on peut l'utiliser à la température de la pièce. Enlever le capuchon de la canule rectale lubrifiée. Insérer la canule délicatement dans l'ouverture anale, en pointant vers le nombril. Presser le flacon lentement pour injecter la quantité voulue. Retirer ensuite la canule du rectum. Remarque : Il n'est pas nécessaire de vider complètement le flacon. (Le flacon contient un surplus de solution pour compenser la quantité qui reste habituellement au fond.) Le patient doit maintenir la même position jusqu'à ce qu'un besoin urgent de défécation se fasse sentir, ce qui prend habituellement de 2 à 5 minutes. Le contenu de l'intestin doit alors être évacué. Enfants de moins de 2 ans : Consulter un médecin.

Durée d'emploi recommandée : Les laxatifs ne doivent pas être employés pendant plus d'une semaine sauf sur l'avis d'un médecin.

Emploi recommandé : Soulagement de la constipation; agit en quelques minutes. Comme lavement d'utilisation courante avant un examen rectal pour nettoyer l'ampoule rectale; avant ou après une intervention chirurgicale; pour dégager un bouchon fécal ou une accumulation de baryum; pour prélever un échantillon de selles; pendant la grossesse, ainsi qu'avant et après un accouchement.

Renseignements sur les risques : Ne pas employer en présence de douleur abdominale, de nausées, de fièvre ou de vomissements, d'affection cardiaque, de déshydratation sévère ou d'affaiblissement. Un usage fréquent ou prolongé peut entraîner la dépendance de la fonction intestinale. N'utiliser qu'en cas de besoin ou sur recommandation d'un médecin. Les enfants et les personnes âgées sont plus sensibles aux effets des lavements et présentent un plus grand risque de faiblesse, de transpiration accrue et de convulsions. NE PAS ADMINISTRER AUX ENFANTS DE MOINS DE DEUX ANS SAUF SUR L'AVIS D'UN MÉDECIN. Chez les personnes déshydratées ou affaiblies, il faudra déterminer judicieusement le volume à administrer car la solution est hypertonique et peut aggraver la déshydratation. Veiller à ce qu'il y ait évacuation du contenu intestinal après le lavement et éviter de répéter ce dernier à intervalles trop rapprochés. Les laxatifs ne doivent pas être employés pendant plus d'une semaine sauf sur l'avis d'un médecin. Ne pas administrer en présence des affections suivantes : appendicite (ou symptômes d'appendicite), occlusion intestinale, colite ulcéreuse, iléite, maladie du cœur, saignement rectal, hypertension, maladie rénale. Non recommandé chez les nourrissons de moins de 6 mois.

Ingrédient médicinal		Quantité par unité posologique	Extrait	Pouvoir	Matière brute
Nom propre	Nom commun				
Phosphore	Phosphate monobasique de sodium	16 g/100 ml	s.o.	s.o.	Synthétique
Phosphore	Phosphate dibasique de sodium	6 g/100 ml	s.o.	s.o.	Synthétique

Cette licence est émise par la ministre de la Santé en vertu de l'article 7 du Règlement sur les produits de santé naturels. La vente du produit de santé naturel décrit dans la présente, y compris toute modification afférente au sens de l'article 11 du Règlement, est assujettie à la Loi sur les aliments et drogues et au Règlement sur les produits de santé naturels.

Publié le : 27 juin 2008 **Modifié le :** s.o.

Répondez en ligne sur

ProfessionSanté.ca

Changement important touchant les questions de formation continue

Il est important de prendre note qu'au lieu de répondre à 10 questions, comme cela était le cas auparavant, vous devez dorénavant répondre à toutes les questions de formation continue du formulaire (ou de sa version en ligne) afin que celui-ci soit considéré comme valide.

QuébecPharmacie

Programme de formation continue
1200, avenue McGill College,
bureau 800, Montréal (QC) H3B 4G7
Télécopieur : 514 843-2182

QUESTIONS DE FORMATION CONTINUE 4 UFC de l'OPQ

Noircir les cases.

1. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
2. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
3. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
4. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
5. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
6. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
7. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
8. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
9. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
10. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
11. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
12. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
13. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
14. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
15. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐
16. A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ E ☐

Formulaire de réponses

avril-mai 2011

Répondre à **TOUTES** les questions proposées

Date limite : le 25 mai 2012

Veuillez noter que les unités de formation continue sont dorénavant valides pendant un an après leur publication ou mise en ligne.

Réponses au questionnaire de **juillet-août 2010**

1. D	**8.** B
2. B	**9.** A
3. D	**10.** D
4. E	**11.** B
5. C	**12.** D
6. B	**13.** C
7. E	**14.** C

Veuillez écrire lisiblement. Les réponses illisibles, ambiguës ou multiples seront rejetées.

N° de permis : ______ Année d'obtention du diplôme : ______

Nom : ______ Prénom : ______

Nom de la pharmacie : ______

Téléphone (bureau) : ______ Télécopieur (bureau) : ______

Courriel : ______

Adresse : ______

Ville : ______ Province : ______ Code postal : ______

☐ Hôpital ☐ Industrie ☐ Université/enseignement ☐ Gouvernement ☐ Autre – spécifiez :

Propriétaire de pharmacie
☐ Indépendant
☐ Chaîne/franchise
☐ Bannière

Salarié en pharmacie communautaire
☐ Indépendant
☐ Chaîne/franchise
☐ Bannière
☐ Remplaçant

☐ Temps complet
☐ Temps partiel

☐ Pharmacien membre de l'Ordre des pharmaciens du Nouveau-Brunswick ______

Veuillez nous confirmer que ce contenu vous a été utile en répondant aux questions suivantes :

1) Après avoir lu ce contenu, pensez-vous être plus en mesure d'offrir des soins pharmaceutiques à vos patients ?
☐ **Oui**
☐ **Non**

2) Ce contenu vous est-il utile dans l'exercice de votre profession ?
☐ **Oui**
☐ **Non**

3) Pourrez-vous mettre en pratique cette information ?
☐ **Oui**
☐ **Non**
☐ **N.A.**

4) Dans l'ensemble, êtes-vous satisfait(e) de ce contenu ?
☐ **Très**
☐ **Assez**
☐ **Pas du tout**

ProfessionSanté.ca

Pour répondre en ligne à cette leçon de formation continue

Si vous êtes déjà inscrit sur ProfessionSante.ca, veuillez cliquer ici :
http://www.professionsante.ca/pharmaciens/formation/fc-en-ligne#frameId=chn_frame&height=1110

Si vous n'êtes pas encore inscrit, vous devez d'abord le faire en cliquant ici : **www.professionsante.ca/**

Une fois votre inscription confirmée et activée, vous pourrez faire votre formation continue en cliquant sur l'onglet « Formation continue », puis sur « FC en ligne ».

Pour toute question, veuillez communiquer avec :

Francine Beauchamp
Formation continue pour Québec Pharmacie et L'actualité pharmaceutique
Fax : **514 843-2182**
Courriel : **francine.beauchamp@rci.rogers.com**

Mayra Ramos
Formation continue de Pharmacy Practice, de Pharmacy Post, des FC de Novopharm, d'autres FC approuvées par le CCEPP, de Teck Talk (anglais) ou Coin Technipharm (français).
Fax : 4**16 764-3937**
courriel : **mayra.ramos@rci.rogers.com**

